

**REVISIÓN METODOLÓGICA PARA LA  
EVALUACIÓN DE LA INFERENCIA O  
ASOCIACIÓN CAUSAL DE EVENTOS ADVERSOS  
RELACIONADOS CON VACUNAS**

**ENERO DE 2021**

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social – MinSalud, el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación – Minciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA, el Instituto Nacional de Salud – INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina – ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas – ACSC.

### **Autores**

Bermúdez-Acosta, Irma Susana. Bacterióloga, Magíster en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Gómez Espitia, Lina María. Médica, MSc. en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Sierra-Matamoros, Fabio Alexander. Psicólogo. MSc en epidemiología clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Vanegas Duarte, Esteban. Médico, MSc. en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

### **Entidad que solicita la evaluación**

Este estudio se realiza por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social y el Fondo de gestión del riesgo de desastres. Contrato No. 9677-MECOV19-1009-2020.

### **Conflictos de interés**

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de este informe.

### **Declaración de independencia editorial**

El desarrollo del estudio, así como sus conclusiones, se realizan de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

### **Derechos de autor**

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas. En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido de este sin importar su propósito, sin que

medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.

### **Citación**

Bermúdez-Acosta I, Gómez L, Sierra-Matamoros F, Vanegas E. Protocolo - Revisión metodológica para la evaluación de la inferencia o asociación causal de eventos relacionados con vacunas. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS, 2020.

### **Correspondencia**

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS  
Carrera 49 A # 91-91  
Bogotá, D.C., Colombia.  
[www.iets.org.co](http://www.iets.org.co)  
[contacto@iets.org.co](mailto:contacto@iets.org.co)  
2021.

## Tabla de contenido

Lista de abreviaturas y siglas.....	6
1    Introducción.....	7
1.1    Descripción del problema.....	7
1.1.1    Descripción de los métodos a evaluar .....	9
1.1.2    Justificación de esta revisión metodológica .....	10
2    Alcance y objetivos.....	12
2.1    Objetivo General .....	12
3    Metodología.....	12
3.1    Pregunta de investigación .....	12
3.2    Criterios de elegibilidad .....	12
3.2.1    Criterios de inclusión .....	13
3.2.2    Criterios de exclusión .....	13
3.3    Búsqueda de la información .....	13
3.3.1    Búsqueda en bases de datos .....	13
3.3.2    Búsqueda en las agencias reguladoras y entidades internacionales .....	14
3.4    Gestión documental .....	14
3.5    Tamización de referencias y selección de documentos.....	14
3.6    Evaluación de calidad .....	15
3.7    Extracción de datos.....	15
4    Resultados .....	15
4.1    Búsqueda, tamización y selección de resultados .....	15
4.2    Calidad de la evidencia .....	16
4.3    Síntesis de la evidencia.....	16
4.3.1    Metodología de la OMS, actualización de 2019.....	16
4.3.2    Algoritmo Halsey .....	20
4.3.3    Formulario de evaluación de causalidad canadiense ACCA.....	23
4.3.4    Proceso de evaluación de causalidad de casos centinela usado para evaluar eventos relacionados con vacunación para viruela en EEUU. ....	26
4.3.5    CausDoc .....	28
4.3.6    Algoritmo Andrus et al para evaluar causalidad en ESAVI en conglomerados 29	
4.3.7    Comparación de las metodologías identificadas para evaluar ESAVI,.....	31
5    Discusión.....	40
6    Conclusiones.....	44
7    Referencias .....	45
8    Anexos .....	52

Anexo 1. Bitácoras de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas. ....	52
Anexo 2. Diagrama PRISMA.....	56
Anexo 3. Lista de artículos incluidos .....	57
Anexo 4. Lista de artículos excluidos y las causas de exclusión .....	59
Anexo 5. Matriz de extracción de datos .....	63

## Lista de abreviaturas y siglas

ACCA	Advisory Committee on Causality Assessment
AEFI	Adverse Event Following Immunization
ANMAT	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
ANVISA	Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
DeCS	Descriptores en Ciencias de la Salud
DTP	Vacuna contra la difteria, el tétanos y la tos ferina
EMA	European medicine agency
ESAVI	Evento supuestamente atribuido a la vacunación o inmunización
FDA	Food and Drug Administration
GBS	Guillan Barre Syndrome
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
INS	Instituto Nacional de Salud
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
MeSH	Medical Subject Headings
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PAHO	Organización Panamericana de la Salud
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
OMS	Organización Mundial de la Salud
TGA	Therapeutic Goods Administration
VPH	Virus del Papiloma Human

## 1 Introducción

### 1.1 Descripción del problema

La inmunización es una de las intervenciones sanitarias más exitosas y costo-efectivas que se ha implementado. Esta intervención previene la aparición de brotes de enfermedades infecciosas que pueden ser debilitantes, discapacitantes y que pueden llevar a la muerte a una proporción importante de la población susceptible (1). Actualmente, la vacunación previene entre 2 a 3 millones de muertes cada año y durante el 2019, alrededor del 85% de los bebés en todo el mundo (116 millones de bebés) recibieron 3 dosis de la vacuna contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (DTP3), con cobertura de al menos 90% en 125 estados miembros (2). Al ser la vacunación un evento masivo en la población genera gran atención alrededor de los eventos que se producen posterior al proceso de inmunización (3). Por esta razón, se han implementado sistemas de vigilancia para identificar y hacer seguimiento de estos eventos, y lograr brindar una atención oportuna a la población afectada (4).

Un evento adverso después de la vacunación (AEFI) se define como cualquier acontecimiento médico adverso que siga a la vacunación y que no tenga necesariamente una relación causal con el uso de la vacuna. El evento adverso puede ser cualquier signo desfavorable o involuntario, hallazgo anormal de laboratorio, síntoma o enfermedad (1). Un evento supuestamente atribuido a la vacunación o inmunización (ESAVI) se define como cualquier trastorno, síndrome, signo, síntoma o rumor que puede o no ser causado por el proceso de vacunación o inmunización y que ocurre posterior a la aplicación de una vacuna (5). Estos dos términos pueden usarse de forma indiferente, siendo ESAVI el término comúnmente utilizado en Latinoamérica y el caribe (4,6).

La metodología propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el análisis de estos eventos, considera adicionalmente las siguientes definiciones de causas específicas en las cuales puede clasificarse un AEFI o ESAVI (1,7):

- Reacción relacionada con el producto de la vacuna: un AEFI o ESAVI causado o precipitado por una vacuna debido a una o más de las propiedades inherentes del producto de la vacuna.  
Ejemplo: hinchazón extensa de las extremidades después de la vacunación con DTP.
- Reacción relacionada con defectos de calidad de la vacuna: un AEFI o ESAVI causado o precipitado por una vacuna debido a uno o más defectos de calidad del producto de la vacuna, incluido el dispositivo de administración, según lo provisto por el fabricante.  
Ejemplo: Si el fabricante no inactiva por completo una gran cantidad de vacuna anti poliomielítica inactivada, se producen casos de poliomielitis.
- Reacción relacionada con un error de inmunización: un AEFI o ESAVI causado por la manipulación, prescripción o administración inadecuadas de la vacuna y que, por lo tanto, por su naturaleza, se puede prevenir.  
Ejemplo: Transmisión de infección por vial contaminado.
- Reacción relacionada con la ansiedad por la inmunización: un AEFI o ESAVI que surge de la ansiedad por la inmunización.

Ejemplo: síncope vasovagal en adolescente después de la vacunación.

- Evento coincidente: un AEFI o ESAVI causado por algo que no sea el producto de la vacuna, un error de inmunización o ansiedad por la inmunización.

Ejemplo: se presenta fiebre en el momento de la vacunación (asociación temporal) pero es causado por la malaria.

Las reacciones adversas a las vacunas se pueden dividir según la severidad en: leves, que son las más frecuentes, y graves, las cuales son poco frecuentes. Las reacciones leves son eventos comunes que generalmente ocurren a las 48 horas posteriores a la inmunización, ceden espontáneamente de uno a dos días, desaparecen usualmente sin tratamiento y no generan consecuencias a largo plazo. Las reacciones graves son de una incidencia bastante predecible y sumamente baja, algunos de ellos pueden ser convulsiones, trombocitopenia, episodios de hipotonía e hiperreactividad y llanto persistente e incontrolable (5,8).

En Colombia, el ESAVI grave es un evento de vigilancia en salud pública con notificación obligatoria, de acuerdo con el protocolo código 298 (5). Para dicha notificación se contempla como definición de caso sospechoso todo aquel paciente que presenta cualquier trastorno, síndrome, signo o síntoma después de la administración de una vacuna y que el público, los padres, el paciente o los trabajadores de la salud consideren que está relacionado con la vacunación, pudiendo estar o no relacionado con la vacuna o el proceso de inmunización.

Para efectos de la vigilancia en salud pública, los eventos que deberán ser notificados son aquellos que cumplen con la definición operativa de caso y los siguientes criterios: (5):

- Abscesos en el sitio de administración.
- Eventos que requieren hospitalización.
- Eventos que ponen en riesgo la vida.
- Errores relacionados con el programa de vacunación nacional.
- Eventos que causan discapacidades.
- Eventos que estén por encima de la incidencia esperada en un conglomerado de personas.
- Cualquier muerte que ocurra dentro de las cuatro semanas siguientes a la administración de una vacuna y se relacione con el proceso de vacunación o inmunización.
- Cualquier rumor sobre la seguridad de una vacuna que se genere en medios de comunicación (ver módulo de capacitación vacunación segura, Washington, EEUU, 2004 (3)).

De acuerdo con los reportes del Instituto Nacional de Salud (INS), en Colombia, hasta el periodo epidemiológico IX de 2020 se han reportado 259 casos de ESAVI grave, con una disminución con respecto al año anterior. El 63.3% de los casos han requerido hospitalización, el 52.9% han sido presentados en mujeres, y solo el 9.6% fueron reportados en mayores de 5 años. En cuanto al análisis final de dichos casos, se reportó que el 24.7% fueron eventos adversos relacionados con la vacuna, 5.7% relacionados con el programa y 11.9% fueron eventos adversos coincidentes (9).



Los eventos adversos de los biológicos aplicados en el esquema nacional de vacunación en Colombia se encuentran descritos en el Manual Técnico Operativo del Programa ampliado de Inmunización, tomo 4 (10).

### 1.1.1 Descripción de los métodos a evaluar

La causalidad es la relación entre dos eventos (la causa y el efecto), donde el segundo evento es una consecuencia del primero. Una causa directa es un factor en ausencia del cual, el efecto no se produciría (causa necesaria). En algunas ocasiones, múltiples factores pueden precipitar el efecto (evento) o pueden funcionar como cofactores para que ocurra. Estos factores son conocidos como causas componentes, los cuales al presentarse de manera simultánea con la causa necesaria conforman una causa suficiente para desencadenar el evento (1,11).

La evidencia de un vínculo entre una vacuna como causa potencial y un evento específico se deriva de estudios epidemiológicos que siguen el método científico y tratan de evitar sesgos y factores de confusión. Es importante considerar todas las posibles explicaciones del evento y el grado de probabilidad de cada una, antes de atribuir el evento al producto de la vacuna. Es fundamental considerar antes de una causalidad, eventos subyacentes como un defecto de calidad de la vacuna, un error en el proceso de inmunización, ansiedad de inmunización o coincidencias (1).

El método más utilizado para la evaluación de causalidad de los AEFI o ESAVI es el propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Este método se basa en la revisión sistemática de datos sobre un caso y tiene como objetivo determinar la probabilidad de una asociación causal entre el evento y las vacunas recibidas; es decir, busca determinar el nivel de certeza de dicha asociación. Para casos individuales, se intenta aplicar la evidencia disponible sobre la base de la historia y el marco de tiempo del evento para llegar a una probabilidad causal. Sin embargo, con frecuencia no se puede establecer una asociación causal definida o ausencia de asociación (1).

De acuerdo con la metodología propuesta por la OMS, la evaluación de la causalidad del AEFI debe realizarse en varios niveles diferentes. El primero es el nivel poblacional, en el cual es necesario probar si existe una asociación causal entre el uso de una vacuna y un AEFI particular en la población. En segundo lugar, a nivel del informe de caso individual de AEFI, se debe revisar la evidencia previa y hacer una deducción lógica para determinar si un AEFI en un individuo específico está relacionado causalmente con el uso de la vacuna (1).

Esta metodología tiene cuatro pasos:

- Paso 1: Elegibilidad. Determinar si el caso AEFI satisface los criterios mínimos para la evaluación de causalidad.
- Paso 2: Lista de verificación. Revisar sistemáticamente la información relevante y disponible para abordar los posibles aspectos causales del AEFI.
- Paso 3: Algoritmo. Obtener una tendencia en cuanto a la causalidad con la información recopilada en la lista de verificación.
- Paso 4: Clasificación. Categorizar la asociación del AEFI a la vacuna o vacunación en base a la tendencia determinada en el algoritmo.

La OMS ha desarrollado una herramienta electrónica que ayudará a los evaluadores a realizar una evaluación de causalidad AEFI en línea: <http://gvti-aefi-tools.org/>

En los resultados de esta revisión se abordará con mayor detalle este método. Adicionalmente, el objetivo de esta revisión es tener un espectro amplio de información sobre las metodologías utilizadas a nivel internacional para la evaluación de causalidad de eventos relacionados con la vacunación. Por lo tanto, de acuerdo con los resultados obtenidos de la búsqueda de la literatura científica, se busca presentar con detalle otros métodos que sean utilizados para la evaluación de causalidad en inmunización o si existen algunas variaciones o complementos del método planteado por la OMS.

### 1.1.2 Justificación de esta revisión metodológica

La vacunación se realiza en la población sana y generalmente tiene un público objetivo mucho más amplio que otras intervenciones de prevención y tratamiento, situación que genera una mayor expectativa sobre su seguridad que la esperada para otros fármacos. Por lo tanto, los problemas o eventos que se presenten posterior a la inmunización son menos aceptados o tolerados por el público en general y deben ser investigados de forma exhaustiva a fin de descartar o establecer una posible relación causal (4).

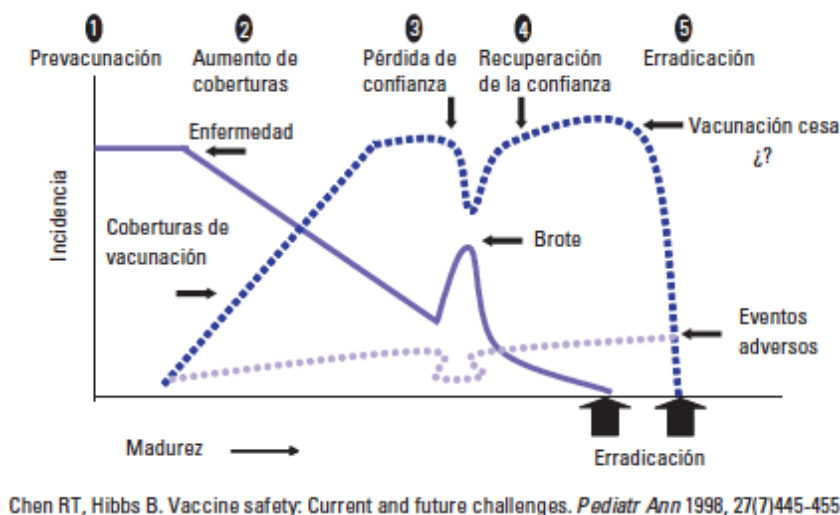
Los beneficios de la inmunización frecuentemente son menos visibles, principalmente cuando la incidencia de la enfermedad es baja, a diferencia de los eventos posteriores a la vacunación, que usualmente son prontamente notificados y divulgados a la sociedad. Las vacunas no son 100% seguras. Por lo tanto, los eventos que se generan posterior a su aplicación deben ser identificados y manejados oportunamente, principalmente aquellos que son prevenibles como los ocasionados por errores en el proceso de aplicación (1).

La ocurrencia de ESAVI puede generar una pérdida real o potencial de la confianza en el programa de inmunización; aun cuando estas situaciones tengan una explicación científica. Lograr una adecuada comunicación es un aspecto clave para minimizar la posibilidad que se presente una malinterpretación por parte de los medios de comunicación, se genere temor en la población y se desarrolle una opinión equivocada con relación a las acciones de vacunación que repercuta en una disminución de las coberturas y ocasione un aumento de la población susceptible a las enfermedades inmunoprevenibles y un riesgo a largo plazo de aumento de la incidencia de estas (5,12).

Un ejemplo de esta situación es lo ocurrido en Reino Unido en 1970, donde la preocupación pública sobre los riesgos de la vacuna contra la tos ferina condujo a una rápida disminución de la tasa de cobertura vacunal, que era superior a 80% (con un promedio de 2 000 a 8 000 casos notificados anualmente). Cuando la cobertura vacunal contra la tos ferina bajó a 30%, el número de casos de esta enfermedad se elevó a más de 100 000, y se produjeron muertes y hospitalizaciones que pudieron haberse evitado. A mediados de la década de 1990, luego de varias campañas de educación y comunicación lograron recobrar la confianza en el programa de vacunación y la cobertura se elevó a 95%, y como resultado se registró el número de casos de tos ferina más bajo de la historia del Reino Unido (3). Otro ejemplo fue la situación presentada en nuestro país por un evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización

(ESAVI) por la vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano (VPH) ocurrido el 30 de mayo de 2014 (13).

A continuación se presenta un esquema de la evolución de los programas de inmunización e importancia de la seguridad en las vacunas tomado del documento de la Organización Panamericana de la Salud sobre Vacunación segura: Módulo de capacitación Introducción (3).



Contar con metodologías estandarizadas para realizar la evaluación de los eventos relacionados con las vacunas permite obtener resultados consistentes sobre la posible relación causal existente entre estos dos eventos, permitiendo así estructurar una respuesta coordinada, oportuna y sistematizada para la resolución de los mismos. Logrando así minimizar el riesgo de pérdida de confianza en los programas de inmunización y evitar disminución de las coberturas logradas.

Esta revisión metodológica busca identificar aquellas estrategias metodológicas sobre la evaluación de causalidad de eventos posteriores a la vacunación, sintetizar dicha información y generar un conocimiento científico robusto sobre la mejor manera de evaluar esta posible asociación causal para dar herramientas para llevar a cabo este proceso en el país.

## 2 Alcance y objetivos

### 2.1 Objetivo General

Sintetizar la evidencia disponible sobre las diferentes metodologías existentes para evaluar la posible inferencia o asociación causal de los eventos adversos relacionados con vacunas, con el fin de orientar la implementación de acciones de las instituciones gubernamentales en Colombia.

## 3 Metodología

A continuación se explica la metodología para la ejecución de esta revisión sistemática, la cual fue establecida con anterioridad a la realización de la misma, de acuerdo con lo estipulado en el protocolo desarrollado por el equipo metodológico.

### 3.1 Pregunta de investigación

Teniendo en cuenta el alcance descrito previamente se planteó la pregunta de investigación que orientó la revisión metodológica, de la siguiente manera:

*¿Cuáles son las metodologías existentes para la evaluación de asociación o inferencia causal de eventos relacionados con vacunas?*

Por la particularidad de esta revisión se utilizó la estrategia SPIDER, parcialmente, para determinar los elementos a incluir en la estrategia de búsqueda, tal como se muestra en la Tabla 1:

**Tabla 1. Estructura de la pregunta de investigación**

<b>S (Muestra)</b>	No aplica
<b>PI (Fenómeno de interés)</b>	Eventos adversos posteriores a la inmunización, reacciones adversas relacionadas con las vacunas, reacciones relacionadas con errores de inmunización.
<b>D (Diseño)</b>	Cualquier tipo de diseño.
<b>E (Evaluación)</b>	Algoritmos y metodologías para la evaluación de causalidad o de inferencia causal.
<b>R (Tipo de investigación)</b>	Estudios cualitativos, cuantitativos o mixtos. También se incluirán manuales que presenten la metodología de evaluación de causalidad.

Fuente: elaboración propia

### 3.2 Criterios de elegibilidad

Para la revisión metodológica se contemplaron los siguientes criterios de elegibilidad para la selección de los estudios:

#### 3.2.1 Criterios de inclusión

- Formato de publicación: estudios disponibles como publicación completa.
- Idioma de publicación: inglés y español.
- Estado de publicación: estudios pre-publicados, publicados, en prensa o literatura gris.
- Fecha de publicación: sin restricción.
- Diseño: De acuerdo con el tipo de revisión sistemática, el cual corresponde a una revisión de metodologías, y la extensión de la información a evaluar, se incluyeron artículos de investigación de cualquier diseño y otro tipo de documentos (manuales, protocolos, normas, etc.), con el fin de alcanzar el objetivo propuesto.
- Contenido: estudios que describen metodologías para la evaluación de causalidad de eventos relacionados con vacunas y aquellos que mencionaron en su análisis la utilización de algún método, aunque no lo describieran de forma detallada (se usaron para identificar la metodología).

### 3.2.2 Criterios de exclusión

- Se excluyeron estudios que no reportaron información sobre el tipo de metodología empleada para realizar la evaluación de causalidad.
- Se excluyeron estudios que reportaron información de animales o plantas.

## 3.3 Búsqueda de la información

### 3.3.1 Búsqueda en bases de datos

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de literatura. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane para Revisiones Metodológicas (14).

Para identificar publicaciones indexadas, se consultaron las siguientes fuentes:

- MEDLINE (plataforma OVID)
- EMBASE (plataforma OVID)
- Lilacs (plataforma iAHx)
- Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR
- Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL

Se diseñó una estrategia de búsqueda genérica con base en los términos clave (Anexo 1). La estrategia de búsqueda estuvo compuesta de vocabulario controlado con términos MeSH (Medical Subject Headings), DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud), Emtree (Embase Subject Headings) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementó con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, sin límites agregados. Esta estrategia se adaptó para las diferentes fuentes de información.

Además, se realizó una búsqueda de documentos que se identificaron por el principio de bola de nieve, es decir, por medio de las referencias de los estudios incluidos, así como literatura gris en Google académico.

### 3.3.2 Búsqueda en las agencias reguladoras y entidades internacionales

Para las agencias reguladoras y entidades internacionales se realizó la búsqueda en el motor de búsqueda de cada organización a través de términos claves, como se describe en el Anexo 1. En caso de que la página de internet de la organización careciera de un motor de búsqueda, se realizó el proceso por medio de Google.com utilizando la búsqueda avanzada. Se escogieron los primeros 50 resultados de la búsqueda para la realización de la tamización. A continuación, se describen las agencias que se consultaron:

- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica - ANMAT
- Brazilian Health Regulatory Agency - ANVISA
- Centers for Disease Control and Prevention - CDC
- Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios - COFEPRIS
- European medicine agency - EMA
- Food and Drug Administration - FDA
- Health Canada
- Instituto Nacional de Salud (INS)

- International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use - ICH
- Medicines and Healthcare products Regulatory Agency - MHRA
- Ministerio de salud de Colombia
- National Institute for Health and Care Excellence – NICE
- Organización mundial de la salud
- Organización panamericana de la salud - PAHO
- Therapeutic Goods Administration - TGA

### **3.4 Gestión documental**

Para cada una de las búsquedas se generó un reporte de resultados en cada base de datos especificando la estrategia utilizada y los resultados encontrados, garantizando así su reproducibilidad y transparencia. Dichas estrategias se encuentran detalladas en el anexo 1. Se utilizó Rayyan QCRI® para la organización de las referencias bibliográficas identificadas en las búsquedas, se eliminaron duplicados y se llevó a cabo una tamización inicial por resumen y título, aplicando los criterios de inclusión y exclusión.

### **3.5 Tamización de referencias y selección de documentos**

Las referencias fueron tamizadas por dos revisores (LG/EV) de forma independiente, revisando los títulos y resúmenes con el programa Rayyan QCRI®. Una vez organizadas las referencias en Rayyan®, se realizó la tamización por título y resumen. Las referencias fueron tamizadas entre dos revisores y se evaluó de forma independiente la totalidad de los estudios. Los conflictos fueron resueltos por consenso entre los 2 revisores.

Las referencias halladas en la búsqueda en las agencias reguladoras y entidades gubernamentales se consignaron en formatos de Word o pdf para tamizarse por dos revisores de forma independiente quienes revisaron el título de cada enlace y su descripción o, en los casos en que se requirió, ingresaron a la página y revisaron el resumen y las generalidades del documento enlazado. Los desacuerdos se resolvieron por consenso entre los dos revisores.

Luego del proceso de tamización, se hizo una lectura del texto completo de los documentos por los dos revisores, de manera independiente, para determinar cuáles cumplieron los criterios de inclusión.

### **3.6 Evaluación de calidad**

Se propuso realizar la evaluación de calidad de los estudios seleccionados si estos correspondían a estudios de investigación, de manera independiente por dos revisores empleando los instrumentos indicados de acuerdo con el diseño del estudio a evaluar:

- Revisiones sistemáticas de literatura: ROBIS.
- Revisiones sistemáticas con ITC (Indirect Treatment Comparison, en español comparación de tratamiento indirecta) o MTC (Mixed Treatment Comparison, en español comparación de tratamientos múltiples): IQWiG.
- Ensayo controlado aleatorizado: Riesgo de sesgos de Cochrane, versión 2.
- Estudios no aleatorizados de intervenciones: ROBINS-I.
- Estudios de cohortes: JBI.

En los demás casos no se propuso la realización de una evaluación de calidad.

### **3.7 Extracción de datos**

Todo el proceso estuvo a cargo tres revisores. Las características de la evidencia seleccionada fueron resumidas empleando un formato estandarizado en Excel. Los datos se extrajeron mediante un formulario piloto por los tres revisores (LG/EV/IB). Posteriormente, un revisor verificó la exactitud e integridad de los datos extraídos. El instrumento de extracción fue estructurado por los dos revisores y fue validado, probado y ajustado en consenso por los revisores. Las características de los estudios seleccionados en texto completo fueron resumidas a partir de lo reportado en las publicaciones originales, empleando un formato estandarizado que incluyó información de autor(es), país de origen de la publicación, nombre de la revisión, tipo de estudio, objetivo del estudio, descripción de la metodología si esta es distinta a la establecida por la OMS y los requisitos de los autores para evaluar la causalidad a través de la metodología usada.

## **4 Resultados**

### **4.1 Búsqueda, tamización y selección de resultados**

Una vez realizada la búsqueda en bases electrónicas y por revisión de referencias, se encontraron un total de 322 artículos. Adicionalmente, se obtuvieron 662 referencias en la búsqueda en las agencias reguladoras y entidades internacionales, para un total de 984 referencias. Al eliminar duplicados se identificaron 884 referencias únicas.

Estos 884 estudios se tamizaron en duplicado a partir del título y resumen para obtener un total de 63 referencias, las cuales fueron analizadas en texto completo. Finalmente, se incluyeron 39 estudios en el análisis. Los resultados de la búsqueda y tamización de referencias se resumen en el diagrama PRISMA del Anexo 2.

En el





Anexo 3 se encuentra la lista de artículos incluidos y en el Anexo 4 se encuentra la lista de artículos excluidos con la razón de exclusión. Los datos de los estudios incluidos fueron recolectados en un formato estandarizado que contiene: autor, año, título, país, diseño del estudio, objetivo, metodología y su descripción (Anexo 5).

## 4.2 Calidad de la evidencia

La información seleccionada correspondió documentos que presentaron y describieron los pasos de la metodología de evaluación de causalidad de los eventos relacionados con vacunas, no a estudios de investigación; por lo tanto, de acuerdo con la metodología establecida, no cumplieron con los parámetros necesarios para realizar evaluación de calidad de los mismos.

## 4.3 Síntesis de la evidencia

Se identificaron seis metodologías para evaluar la causalidad o inferencia causal de eventos relacionados con vacunas:

- Metodología de la OMS, actualización de 2019 (OMS (15))
- Algoritmo Halsey (Halsey et al (16))
- Formulario de evaluación de causalidad canadiense ACCA (Collet et al (17))
- Proceso de evaluación de causalidad de casos centinela usado en algunos relaciona-dos con vacunación para viruela en EEUU (Chapman et al (18))
- CausDoc (CausDOC (19))
- Algoritmo Andrus et al para evaluar causalidad en ESAVI en conglomerados (Andrus (20))

A continuación, se describen estas metodologías de evaluación de causalidad.

### 4.3.1 Metodología de la OMS, actualización de 2019

La OMS define al evento adverso posterior a la inmunización (AEFI) como cualquier evento médico adverso que sigue a la vacunación y que no necesariamente tiene una relación causal con el uso de la vacuna (15). El evento adverso puede ser cualquier signo desfavorable o involuntario, un hallazgo anormal de laboratorio, un síntoma o una enfermedad. La OMS propone diversas definiciones que permite generar una respuesta a la evaluación de causalidad:

- Reacción relacionada con el contenido de la vacuna: la reacción está causada o precipitada por uno o más de las propiedades inherentes al producto.
- Reacción relacionada con un defecto de calidad de la vacuna: la reacción está causada o precipitada por uno o más defectos de calidad del producto o los dispositivos para su administración incluidos por el fabricante.
- Reacción debida a un error de vacunación: reacción causada por una inadecuada manipulación, prescripción o administración de la vacuna.
- Reacción relacionada con la ansiedad asociada a la vacunación: cuando es la ansiedad antes, durante o después del acto de vacunación la causa de la reacción vacunal.
- Evento coincidente: cuando las causas son distintas a las citadas antes.

Para la OMS, la evaluación de la causalidad tiene como objetivo determinar la probabilidad de una asociación causal entre el evento y las vacunas recibidas. Para casos individuales, se intenta aplicar la evidencia disponible sobre la base de la historia





y el marco temporal del evento para llegar a una probabilidad causal. La evaluación de la causalidad del AEFI debe realizarse en varios niveles diferentes. El primero es el nivel poblacional, donde es necesario probar si existe una asociación causal entre el uso de una vacuna y un AEFI particular en la población. En segundo lugar, a nivel del informe de caso individual de AEFI, se debe revisar la evidencia previa y hacer una deducción lógica para determinar si un AEFI en un individuo específico está relacionado causalmente con el uso de la vacuna. El tercer nivel de evaluación se encuentra en el contexto de la investigación de señales.

A nivel de población, el objetivo es responder a la pregunta ¿puede la vacuna administrada causar un evento adverso particular? Las evaluaciones a nivel de población se realizan mediante estudios epidemiológicos. Varios criterios son relevantes para establecer la causalidad, pero solo el primer criterio es absolutamente esencial:

- Relación temporal
- Fuerza de asociación
- Relación dosis-respuesta
- Coherencia de la evidencia
- Especificidad
- Plausibilidad y coherencia biológica

A nivel individual, la OMS considera poco probable establecer una relación causal definida entre un AEFI en particular y una vacuna en particular sobre la base de un solo informe de caso de AEFI. El objetivo de la evaluación de la causalidad a nivel individual es abordar la pregunta ¿la vacuna administrada a un individuo en particular causó el evento particular informado? La base científica de los criterios que se evalúan en el proceso incluye:

- Relación temporal
- Prueba definitiva de que la vacuna causó el evento
- Evidencia de causalidad basada en la población
- Un "sí" definitivo a nivel de población es consistente con la causalidad a nivel individual.
- Un fuerte "no" a nivel de población es incompatible con la causalidad a nivel individual.
- Plausibilidad biológica
- Consideración de explicaciones
- Evidencia previa de que la vacuna en cuestión podría causar un evento similar en el vacunado.

Para la OMS, la selección de casos para la evaluación de la causalidad debe centrarse en:

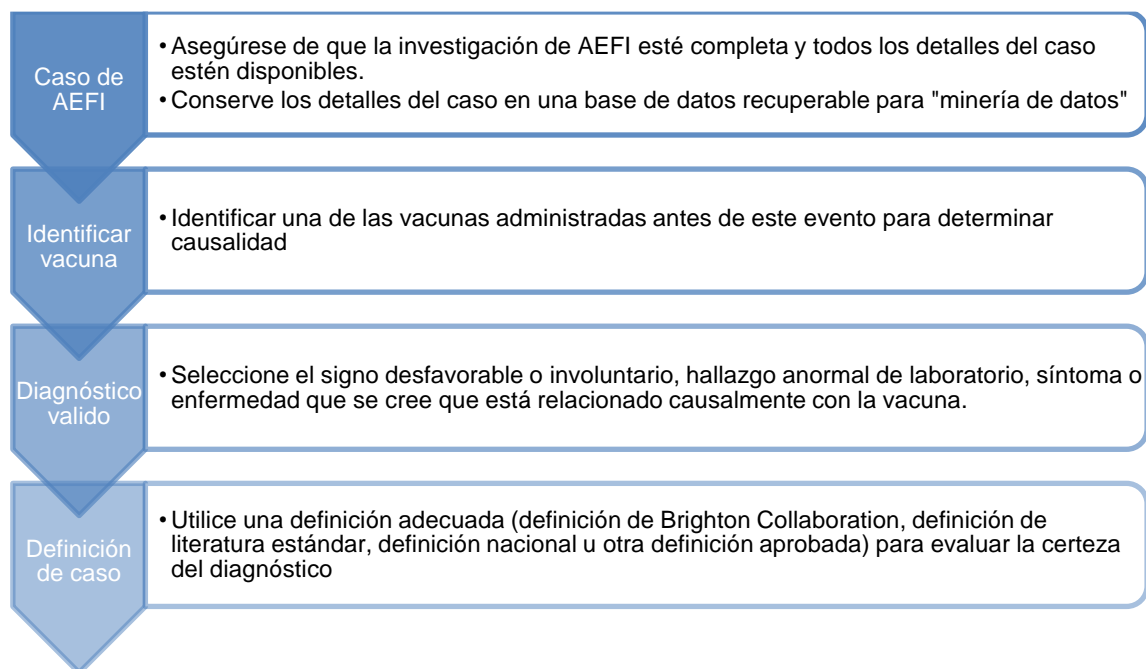
- AEFI grave que resulta en la muerte, es potencialmente mortal, requiere hospitalización o prolongación de la hospitalización existente, da como resultado una discapacidad persistente o significativa o es una anomalía congénita
- La ocurrencia de eventos por encima de la tasa esperada o de gravedad inusual.
- AEFI que puede haber sido causado por un error de inmunización.
- Eventos que causan una preocupación significativa para los padres o la comunidad



#### 4.3.1.1 Pasos de evaluación de causalidad de la OMS

1. **Elegibilidad:** el primer paso tiene como objetivo determinar si el caso AEFI satisface los criterios mínimos para la evaluación de causalidad. La siguiente figura es tomada, modificada y traducida a partir del manual de causalidad de la OMS (15).

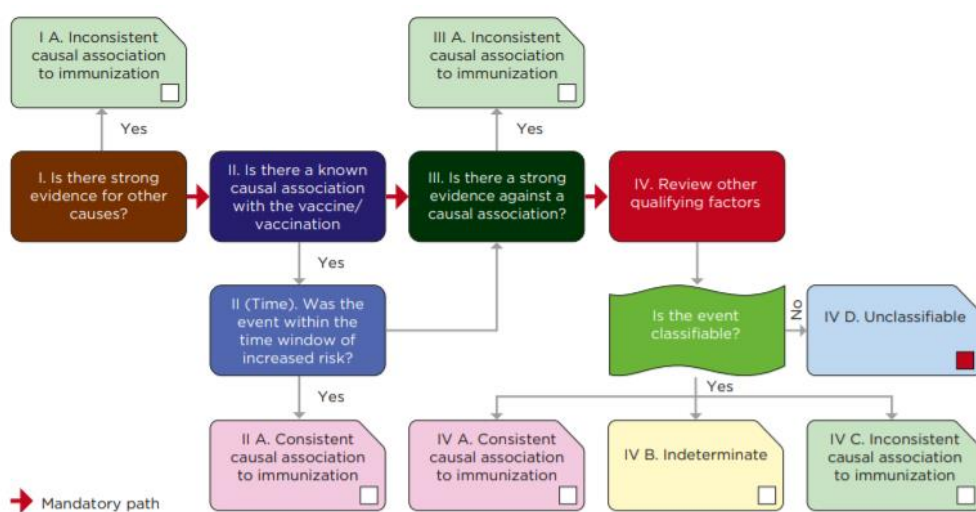
**Figura 1. Evaluación de causalidad - Elegibilidad**



Fuente: OMS. Causality assessment eligibility [Internet]. 2019 [citado 15 enero 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/vaccine\\_safety/publications/CausalityAssessmentAEFI\\_EN.pdf?ua=1](https://www.who.int/vaccine_safety/publications/CausalityAssessmentAEFI_EN.pdf?ua=1) (15).

2. **Lista de chequeo:** el segundo paso consiste en revisar sistemáticamente la información relevante y disponible para abordar los posibles aspectos causales del AEFI. La lista de verificación está diseñada para reunir información sobre la inmunización del paciente en las siguientes áreas clave: evidencia de otras causas, asociación del evento y la vacuna / vacunación con el producto de la vacuna, error de inmunización o ansiedad de inmunización, evidencia contra una asociación causal; entre otros. La lista de chequeo está disponible en el manual metodológico: [https://www.who.int/vaccine\\_safety/publications/CausalityAssessmentAEFI\\_EN.pdf?ua=1](https://www.who.int/vaccine_safety/publications/CausalityAssessmentAEFI_EN.pdf?ua=1)
3. **Algoritmo:** una vez completada la lista de verificación, los datos relacionados con la asociación bajo investigación están listos para ser aplicados al algoritmo. El algoritmo pretende ser una hoja de ruta para la toma de decisiones de los revisores, pero no quita, ni debe, quitar el proceso lógico experto y deductivo inherente a la vinculación de un diagnóstico con su causa potencial. En la siguiente figura se reproduce el algoritmo presentado por la OMS (15):

**Figura 2. Algoritmo de evaluación de causalidad**



Fuente: OMS. Causality assessment algorithm [Internet]. 2019 [citado 15 enero 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/vaccine\\_safety/publications/CausalityAssessmentAEFI\\_EN.pdf?ua=1](https://www.who.int/vaccine_safety/publications/CausalityAssessmentAEFI_EN.pdf?ua=1) (15).

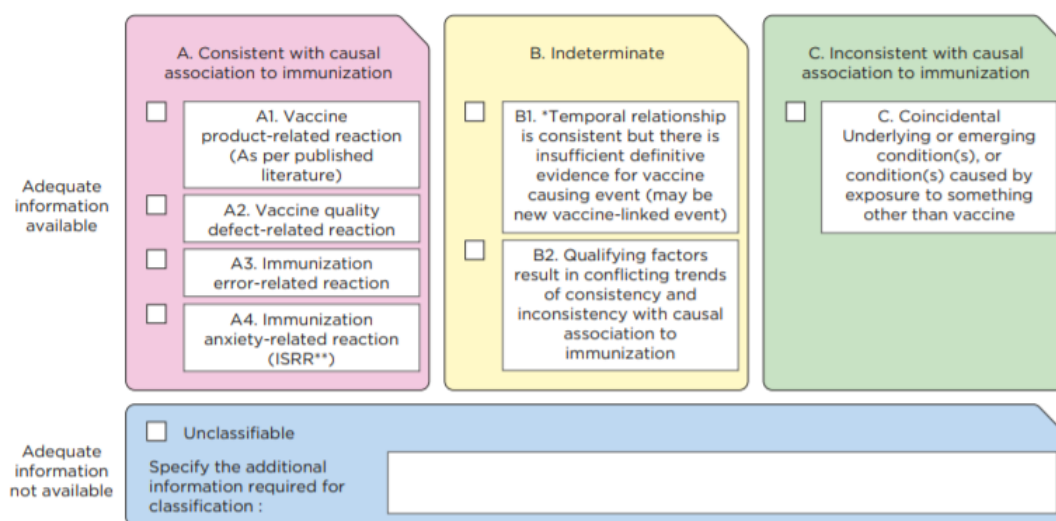
4. **Clasificación:** la clasificación final se ha adaptado de *Definición y aplicación de términos para la farmacovigilancia de vacunas*. Las definiciones son:

- Asociación causal consistente con la inmunización
- Asociación causal inconsistente con la inmunización (coincidencia).
- Indeterminado cuando se dispone de información adecuada sobre el AEFI pero no es posible asignarlo a ninguna de las categorías anteriores

En la siguiente figura se reproduce el algoritmo presentado por la OMS (15):



Figura 3. Clasificación de evaluación de causalidad



Fuente: OMS. Causality assessment classification [Internet]. 2019 [citado 15 enero 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/vaccine\\_safety/publications/CausalityAssessmentAEFI\\_EN.pdf?ua=1](https://www.who.int/vaccine_safety/publications/CausalityAssessmentAEFI_EN.pdf?ua=1) (15).

#### 4.3.2 Algoritmo Halsey

Halsey et al propusieron en el año 2012 un algoritmo para evaluar la causalidad de eventos adversos individuales tras la inmunización (16). Este equipo utilizó criterios establecidos para la evaluación de la causalidad aplicados a pacientes individuales para desarrollar un algoritmo predictivo generalizable. El algoritmo se revisó para adaptarse a los matices encontrados en el proceso de evaluación del AEFI, por lo cual se evaluaron más de 500 eventos para probarlo. Los autores propusieron nuevos términos para describir las relaciones causales para casos individuales que reflejan la incertidumbre que a menudo está presente en la evaluación de causalidad.

- Consistente con: significa que la disponibilidad de la evidencia apoya una relación causal entre la vacuna y el AEFI en el individuo, pero no descarta la posibilidad que el AEFI puede haber sido causado por un factor diferente a la vacuna. El término se utiliza cuando se sabe que la vacuna ha causado el AEFI en otros, pero existe cierta incertidumbre sobre la posibilidad de que la relación fuera coincidente en el individuo en consideración y algún otro factor fuera el principal.
- Inconsistente con: significa que la evidencia disponible no respalda una relación causal entre la vacuna administrada y el AEFI informado en el individuo.
- Indeterminado: significa que la evidencia disponible es insuficiente para apoyar o descartar una relación causal en el individuo.

Los autores proponen diversos pasos para evaluar la causalidad presentados como preguntas cuyas respuestas llevarán a una definición.

1. ¿Es correcto el diagnóstico de la AEFI?: el diagnóstico debe validarse con la información obtenida del historial médico del individuo, examen físico y datos de laboratorio. Los autores recomiendan basarse en los criterios que Brighton Collaboration, que ha desarrollado definiciones de casos clínicos para más de 20 AEFI. El revisor deberá emitir juicios sobre la idoneidad de los datos disponibles y buscar información adicional de los registros médicos.



2. ¿Existe evidencia clínica o de laboratorio que respalde las posibles causas del AEFI distintas de la vacuna en el individuo afectado?: La evaluación debe determinar:

- Si existen otras causas conocidas para el AEFI
- Si existen otras causas conocidas, ¿las pruebas clínicas pueden determinar si estas otras causas estaban presentes en el paciente?
- Si existían otras causas, ¿se le realizaron al paciente las pruebas adecuadas?
- Si se administraron pruebas, ¿cuáles fueron los resultados?

Existen múltiples causas posibles para los AEFI que deben evaluarse para determinar si existe una relación entre una infección u otra exposición (es decir, un medicamento o alérgeno alimentario) y el AEFI. Si la evidencia de otras causas no está disponible, se debe tomar una decisión con respecto a la viabilidad de obtenerlo.

2a. Si existe evidencia de otras causas, ¿la evidencia se considera definitiva?: si la evidencia de otras causas del AEFI es definitiva (por ejemplo, aislamiento de un agente infeccioso en el líquido o tejido afectado), es apropiada una conclusión de "inconsistente con una asociación causal" y se puede agregar la nota explicativa "otra causa identificada".

3. ¿Existe una asociación causal conocida entre el AEFI y la vacuna?: el revisor debe determinar si el AEFI informado ha demostrado tener una asociación causal con las vacunas administradas basándose en estudios científicos publicados que utilizan principios causales establecidos.

3a. ¿Ocurrió el evento dentro de la ventana de tiempo de mayor riesgo conocido?: si se ha establecido una relación causal entre una vacuna y el evento, el revisor debe determinar si el inicio del AEFI fue durante el período de tiempo posterior a la vacunación que se sabe está asociado con un mayor riesgo.

3b. ¿Existen circunstancias en las que un evento que ocurrió fuera de la ventana de tiempo reconocida de mayor riesgo podría haber sido causado por la vacuna?

4. ¿Existe evidencia sólida en contra de una asociación causal?: en presencia de evidencia científica sólida en contra de una asociación causal con las vacunas administradas, el evento debe clasificarse como "inconsistente con" una asociación causal.

5. ¿El AEFI es una infección?: en la mayoría de las enfermedades, existe una clara evidencia a favor o en contra de una infección como causa, incluso si no se ha identificado el agente.

6. ¿Se encontró evidencia de un agente infeccioso en el paciente?: si no se buscó ningún agente, se deben hacer esfuerzos para localizar muestras clínicas para su análisis.

6a. En caso afirmativo, ¿fue el agente de la vacuna?

6b. En caso afirmativo, ¿se confirmó que la secuencia genética es el origen de la vacuna?



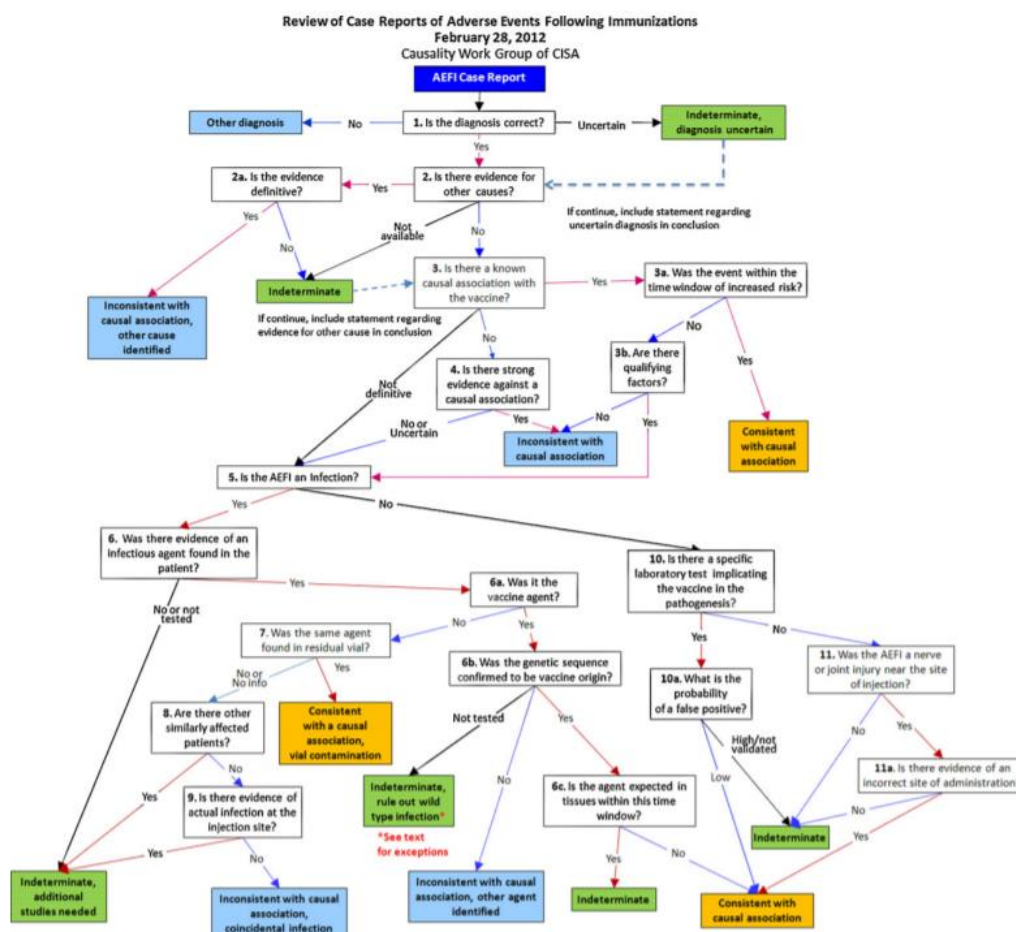
6c. En caso afirmativo, ¿se espera el agente en tejidos o fluidos corporales dentro de esta ventana de tiempo?

7. ¿Se detectó el mismo agente en el vial? si se sospecha contaminación, el vial de la vacuna (si está disponible) debe analizarse para detectar el mismo agente.
8. ¿Existen otros pacientes afectados?: si más de una persona que recibió la vacuna del mismo vial o lote desarrolla un proceso infeccioso similar causado por el mismo organismo.
9. ¿Existe evidencia de infección en el lugar de la inyección?: si no existen otros pacientes afectados, los revisores deben determinar si hubo evidencia clínica de infección (como un absceso o celulitis) en o cerca del lugar de la inyección.
10. ¿Existe alguna prueba de laboratorio específica que implique a la vacuna en la patogénesis?: en la actualidad, no hay conocimiento de pruebas de laboratorio específicas distintas de la PCR para agentes infecciosos que proporcionen evidencia definitiva
11. Si la respuesta a la pregunta 10 es no, ¿fue el AEFI una lesión en un nervio o articulación cerca del sitio de inyección que ocurrió poco después de la inyección?

En la siguiente figura se muestra el algoritmo propuesto por los autores para realizar la evaluación (16):



Figura 4. Algoritmo de revisión de informes de casos de eventos adversos posteriores a las vacunas



Fuente: Halsey NA, Edwards KM, Dekker CL, Klein NP, Baxter R, LaRussa P, et al. Algorithm to assess causality after individual adverse events following immunizations. Vaccine [Internet]. 2012 Aug 24 [cited 2021 Jan 14];30(39):5791–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22507656/> (16).

#### 4.3.3 Formulario de evaluación de causalidad canadiense ACCA

Dada la difícil tarea de atribuir causalidad a un reporte de caso individual de reacción adversa seguida a vacunación, el comité de expertos canadienses Advisory Committee on Casualty Assessment (ACCA), desarrolló un instrumento estandarizado, basado en técnicas de evaluación de causalidad descritas en la literatura, el cual contiene varias secciones (17).

Siguiendo las secciones del formulario, se desarrollan una serie de puntos para establecer la causalidad, estos incluyen los criterios básicos de causalidad, como la plausibilidad biológica, el tiempo transcurrido entre la administración de la vacuna y el inicio del evento adverso, y si otros factores (medicamentos, sustancias químicas o enfermedades subyacentes) podrían explicar los síntomas adversos. El formulario concluye con una evaluación consensuada de causalidad, un comentario sobre la evaluación y consejos para estudios o seguimiento adicionales. Este método de evaluación ha sido usado en los casos más graves de reacciones adversas notificadas a la vacunación y ha resultado útil para evaluar la seguridad en curso de las vacunas en Canadá.

El formulario consta de 7 secciones así:





## Sección 1

En esta sección se escribe el motivo de notificación, el comité asesor revisa el motivo y toma la decisión si se continúa en investigación del caso o desde esta sección toma la decisión de descartar, ya que esta metodología es para casos graves y en esta sección puede encontrarse que el caso no es grave.

## Sección 2

Esta sección presenta varios enunciados en los ítems 2.1 a 2.9 que son los siguientes:

Pregunta 2.1 Frecuencia de aparición de efectos adversos. Hay cuatro posibles respuestas según la incidencia del evento: común ( $> 5\%$ ), intermedio ( $1 \pm 5\%$ ), raro ( $<1\%$ ), y no reportado previamente. Cuando un evento se informa por primera vez en relación con una vacuna podría ser una nueva entidad que merece atención especial.

Pregunta 2.2. Eventos similares que se sabe que ocurren con otras enfermedades. Esta pregunta se incluye para asegurar que otros posibles factores etiológicos se consideren.

Pregunta 2.3. Se sabe que el evento está relacionado con esta vacuna. Esta pregunta se enfoca más específicamente sobre el papel de la vacuna en el desarrollo del evento adverso, como fuente de información para responder se usa la información en las etiquetas, los informes de vigilancia pos comercialización y revisión en la literatura.

Pregunta 2.4. El evento es explicable por las propiedades biológicas de la vacuna, ya sea lo que se conoce sobre la vacuna en sí, o incluso sobre las infecciones del agente que derivó la vacuna (especialmente para vacunas vivas).

Pregunta 2.5. Es compatible el evento con el intervalo de tiempo en que se desarrolló. Por ejemplo, ocurre anafilaxia generalmente a los pocos minutos de la exposición al alérgeno. Si un informe reporta anafilaxia después de 24 horas, el intervalo sería juzgado incompatible. Esta respuesta también se usa si no hay plausibilidad biológica.

Pregunta 2.6. Esta y las tres siguientes preguntas, tienen como objetivo centrar la atención en los demás posibles factores etiológicos del evento adverso descrito. Para todas estas preguntas es posible que se responda "desconocido" si falta la información en el informe. La pregunta indaga sobre si el paciente ha tenido síntomas similares en el pasado. Por ejemplo, una historia de una reacción a la vacunación haría que el presente sea más probable que la reacción esté relacionada con la vacuna.

Pregunta 2.7. Medicamento concomitante o una anterior terapia. La inclusión de esta pregunta asegura que el comité considere si la droga o la terapia puede haber tenido un impacto en la relación entre el evento adverso y la vacunación.

Pregunta 2.8. Enfermedad concomitante o anterior. Esta se refiere a una condición antecedente que pudiera estar relacionada. Esta pregunta da la oportunidad de comprobar un cuadro "relevante" cuando el evento informado se cree que se debe a la vacuna en el contexto de la condición subyacente. Por ejemplo, una persona mayor con insuficiencia cardíaca crónica puede desarrollar síntomas cardíacos.

Pregunta 2.9. Otros factores contribuyentes. Otros factores existentes que podrían haber afectado la ocurrencia del evento adverso en relación con la vacuna, como una





administración inadecuada (absceso estéril resultante de sub-administración cutánea de un producto que debería haberse administrado por vía intramuscular).

### Sección 3

Esta sección esta relacionada como tal con la evaluación de causalidad.

Pregunta 3.1. Las definiciones utilizadas para las diferentes clases de probabilidad son los criterios de evaluación de causalidad utilizados por la OMS. Esta sección también permite obtener otra información y establecer el reconocimiento de un evento nuevo y la necesidad de seguimiento del evento.

Pregunta 3.2. Comprueba si el evento nunca se ha informado antes en relación con la vacuna.

Pregunta 3.3. Se verifica si el comité siente que no hay suficiente información para llegar a una conclusión más definitiva.

Pregunta 3.4 Se comprueba si el comité piensa que el caso puede beneficiarse de una segunda revisión.

### Sección 4

Breve resumen del caso, incluye elementos importantes de la discusión que contribuyó a la evaluación final de causalidad. Si la evaluación final debe modificarse por otra información no disponible para el comité, se anota aquí. El destinatario de la retroalimentación del comité puede entonces estar en condiciones de evaluar la información adicional y si considera pertinente, modificar la evaluación de la causalidad con base en esa información.

### Sección 5

Permite recomendaciones para aprobar la entrega de inmunizaciones o el aplazamiento. Tales recomendaciones se basan únicamente en los detalles proporcionados en el informe del caso, la decisión final aún recae en los destinatarios de la evaluación del caso realimentado. El comité también puede solicitar los resultados de investigaciones adicionales o sugerir investigaciones.

### Sección 6

Considera si el caso podría ser útil para fines educativos. Aquí, educación se refiere a información que puede ser ampliamente difundida (por ejemplo, mediante la publicación de los informes).

### Sección 7

Considera si el caso podría ser útil para la publicación. Esto es similar a la Sección 6, pero es un mensaje más fuerte a favor de considerar el caso (y posiblemente otros casos similares) para publicación.



#### 4.3.4 Proceso de evaluación de causalidad de casos centinela usado para evaluar eventos relacionados con vacunación para viruela en EEUU.

Se trata de la descripción del proceso de revisión de casos Centinela desarrollado por el Centro para el Control de la Enfermedad (CDC) y utilizado por la junta epidemiológica de las fuerzas armadas del Departamento de Defensa de EEUU (SVSWG) para evaluar la relación de la muerte del paciente índice y otros eventos adversos identificados después de la vacunación contra la viruela realizado entre diciembre de 2002 y junio de 2004 (18). A continuación se presentan los componentes del formulado utilizado en la evaluación de causalidad de los eventos relacionados con la vacuna contra la viruela.

Tiene 6 pasos así:

##### Paso 1: Información de Identificación

En este paso se registra la siguiente información: número de caso, fecha de revisión previa, nombre del pre-revisor, fecha de vacunación contra la viruela, primer evento reportado, si el evento es o no es grave, fecha de inicio y duración, estado actual (recuperado, parcialmente recuperado, permanentemente discapacitado, muerto). Además se responde si se está de acuerdo con el diagnóstico reportado (con las opciones: si, no, información insuficiente para evaluar), en caso de no estarlo se pregunta cuál es el diagnóstico propuesto por el revisor, y se pregunta si este caso forma parte de un grupo de síndromes.

##### Paso 2. Preguntas sobre el primer evento reportado

- Frecuencia de ocurrencia del evento adverso (opciones: raro, intermedio, común).
- Eventos similares que ocurren con otras enfermedades (opciones: si, no, información insuficiente).
- El evento es conocido por estar relacionado con esta vacuna (opciones: si, no, información insuficiente).
- El evento es explicable por las propiedades biológicas de la vacuna (opciones: si, no, información insuficiente).
- Intervalo de vacunación compatible con el evento (opciones: si, no, información insuficiente).
- El paciente tuvo síntomas similares en el pasado ,
  - No asociado con la vacunación (opciones: si, no, información insuficiente).
  - Asociado con otra vacuna (opciones: si, no, información insuficiente).
  - Asociado a la vacuna contra la viruela (opciones: si, no, información insuficiente).
- Concomitante / precedente a la terapia de drogas (opciones: si, no, información insuficiente). Si sí, haga una lista.
- Concomitante / Condición precedente (opciones: si, no, información insuficiente). Si sí, haga una lista.
- Otras vacunas recibidas con 4 semanas antes de la fecha de inicio (opciones: si, no, información insuficiente). Si sí, haga una lista de las vacunas y fechas.
- Otros factores contribuyentes (opciones: si, no, información insuficiente). Si sí, haga una lista de los factores.

##### Paso 3. Interpretaciones casuales



3.1 Partiendo de una posición de neutralidad, ¿el peso de la evidencia clínica y epidemiológica disponible le permite cambiar a una de las siguientes posiciones? (opciones: no hay evidencia (ausencia completa de evidencia clínica y epidemiológica), sí, no).

3.2. La evidencia es inadecuada para aceptar o rechazar una asociación causal (la evidencia no es razonablemente convincente ni en apoyo ni en contra de la causalidad; las pruebas son escasas, contradictorias, de calidad débil o simplemente sugestivas (los casos en los que la información médica disponible es insuficiente para permitir una evaluación adecuada de la asociación causal deben incluirse en esta categoría) (opciones: sí, no).

3.3. La evidencia favorece el rechazo de una relación causal (La evidencia no apoya una relación causal) (opciones: sí, no).

3.4 La evidencia favorece la aceptación de una relación causal (la evidencia causal es fuerte y generalmente convincente, pero no definitiva) (opciones: sí, no). Si la respuesta es sí, definir las bases consideradas para la decisión, seleccionar si o no en los siguientes: Estudio epidemiológico que demuestra la importancia estadística, Estudio epidemiológico que sugiere asociación, Hallazgo patognomónico clínico o de laboratorio, Observaciones de Exposición-Re-exposición

3.5. La evidencia establece una relación causal (El vínculo causal es inequívoco (opciones: sí, no). Si la respuesta es sí, definir las bases consideradas para la decisión, seleccionar si o no en los siguientes: estudio epidemiológico que demuestra la importancia estadística, Estudio epidemiológico que sugiere asociación, Hallazgo patognomónico clínico o de laboratorio, Observaciones de Exposición-Re-exposición.

#### Paso 4. Evidencia de un mecanismo biológico compatible con una relación propuesta.

Las pruebas relativas a los mecanismos biológicos nunca pueden probar la causalidad. Sin embargo, esas pruebas pueden ayudar a evaluar si las asociaciones demostradas por el análisis epidemiológico son coherentes o inverosímiles a la luz de los conocimientos biológicos actuales. Además, cuando no existen asociaciones epidemiológicas demostradas, la identificación de mecanismos biológicos sólidos puede influir en la elaboración de los programas de investigación.

4.1. ¿Son identificables los mecanismos biológicos que podrían ser consistentes con una relación entre la exposición a la vacuna y el resultado clínico adverso? Si la respuesta es sí categorice la evidencia:- Sólo la teoría (se puede formular una hipótesis de un mecanismo razonable que esté en consonancia con los conocimientos científicos y no contradiga los principios físicos y biológicos conocidos) (Sí/no). -Existen pruebas experimentales de que el mecanismo funciona en modelos animales, sistemas in vitro o en humanos.- Pruebas experimentales de que el mecanismo da lugar a enfermedades conocidas en los seres humanos. -Juicio sumario del conjunto de pruebas que respaldan la presencia de mecanismos biológicos identificables que podrían ser operativos: débil, moderado, fuerte.

#### Paso 5. Evaluación de la suficiencia de la información disponible

¿Se hicieron los juicios anteriores sobre la base de una información clínica completa y suficiente? (opciones: sí, no). Si no, describa:

- No se disponía de partes clave de los registros médicos existentes.



- Pruebas apropiadas de diagnóstico no realizadas o en un momento inadecuado.
- El registro médico registra inadecuadamente la historia de la enfermedad.
- Otros, descríbalos

## Paso 6. Comentarios

### 4.3.5 CausDoc

Oosterjuis et al 2018 publicaron la evaluación la validez y confiabilidad de la herramienta de documentación de causalidad (CausDoc) para reportes de eventos adversos en medicamentos y vacunas (19). Este estudio de pruebas diagnósticas, fue realizado en Holanda, y compararon la validez y confiabilidad de la herramienta contra la metodología de la OMS como estándar de referencia.

La herramienta consta de nueve preguntas relacionadas con causalidad extrínseca (obligatorias) e intrínseca (en las que el evaluador decide si la información está o no disponible); las primeras tres son extrínsecas, las demás intrínsecas, como se observa en la tabla 2:

**Tabla 2. Preguntas y puntajes propuestos en la metodología CausDoc.**

Tipo de pregunta	Disponibilidad de la información	Pregunta	Respuesta a la pregunta
Extrínseca	2 puntos (obligatoria)	1. ¿Existe información previa sobre esta asociación en la literatura o en el resumen de características del producto?	Bien conocida: 2 Poco / desconocida: 1
Extrínseca	2 puntos (obligatoria)	2. ¿Existe una relación/mecanismo plausible de esta reacción con este (similar) medicamento (incluido el dispositivo)?	Si: 2 No / no se conoce: 1 Contradictorio: 0
Extrínseca	1 puntos (obligatoria)	3. ¿Existe una incidencia base (background) de este evento en general en este grupo (edad, género)?	Si: 0 No / no se conoce: 1
Intrínseca	Si: 3 puntos No: NA	4. ¿Existe una latencia plausible entre la administración y del medicamento y la reacción?	Muy plausible: 3 Plausible: 2 Desconocido / posible: 1 En contra: 0
Intrínseca	Si: 3 puntos No: NA	5. ¿La reacción adversa reversible mejoró después de un intervalo de tiempo (plausible) después de la discontinuación del medicamento o después de una sola administración?	Plausible: 2 Posible: 1 No: 0
Intrínseca	Si: 3 puntos No: NA	6. ¿Reapareció la reacción adversa cuando el medicamento fue re-administrado o apareció	Si: 3 (medicamentos) Si: 2 (vacunas) No: 0



Tipo de pregunta	Disponibilidad de la información	Pregunta	Respuesta a la pregunta
		una reacción adversa similar en el pasado después que el medicamento fue administrado?	
Intrínseca	Si: 3 puntos No: NA	7. ¿La reacción fue más severa cuando la dosis incrementó o menos severa cuando disminuyó?	Si: 2 No: 0
Intrínseca	Si: 3 puntos No: NA	8. ¿El paciente tuvo una reacción similar la un medicamento similar en alguna exposición previa?	Si: 2
Intrínseca	Si: 3 puntos No: NA	9. ¿Existen en este paciente causas alternativas conocidas que por sí mismas podrían haber causado la reacción (por ejemplo, enfermedad, medicamentos concomitantes)?	Si: 0 No / no se está seguro: 1

Fuente: Oosterhuis et al 2018 (19)

Se proporciona un algoritmo para hacer la calificación: *(suma de la respuesta a la pregunta/total de la disponibilidad de la información) X 100 %*.

Se obtiene así un puntaje global en términos de porcentaje (entre 0-100%): ≤ a 30% es poco probable; 31 a 70% es posible; 71 a 90% es probable y >90% es certeza. Si alguna otra información relevante no está presente en alguna de las preguntas puede tenerse en cuenta por medio de un ajuste manual en el paso final de la evaluación (es decir, se puede ajustar a una categoría más alta o más baja) que debe justificarse.

#### 4.3.6 Algoritmo Andrus et al para evaluar causalidad en ESAVI en conglomerados

Andrus et al (20) publicaron en el 2006 un libro de avances recientes en inmunización. En el capítulo 4 abordaron el tema de seguridad de la vacunación donde proponen las siguientes preguntas cuando se va a evaluar un evento adverso:

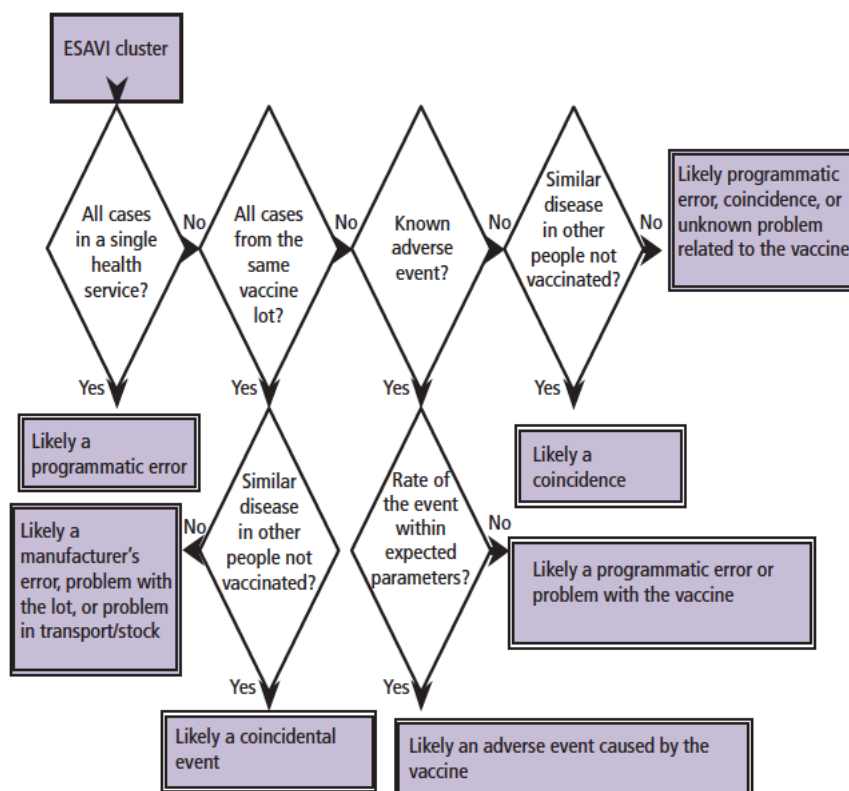
- ¿Cuál ha sido la experiencia previa con la vacuna?
- ¿Cuántas personas han sido vacunadas con la vacuna en cuestión?
- ¿Cuántas personas han experimentado eventos similares?
- ¿Existe un candidato etiológico alternativo que cause el mismo tipo de evento?
- ¿Estas personas han recibido la vacuna antes y, de ser así, experimentaron un evento adverso?
- ¿Las personas con eventos adversos tienen antecedentes médicos o susceptibilidad genética que afectaría el riesgo de que ocurra un evento adverso como resultado de la vacunación?
- ¿Ocurrió el evento adverso dentro del marco de tiempo en el que la causalidad es científicamente plausible?
- ¿Este evento adverso es parte de un grupo de eventos que están asociados con lotes de vacunas definidos?



- ¿Las características de este evento adverso permiten que las pruebas de laboratorio apoyen la hipótesis?
- ¿El evento se resolvió rápidamente? ¿Fue irreversible? ¿Se requirió tratamiento?

Adicionalmente presentan un algoritmo tomado de la PAHO, para facilitar la evaluación de ESAVI presentados en conglomerados. Este se presenta en la figura 5.

**Figura 5. Algoritmo para evaluar causalidad en un ESAVI en conglomerado.**



Source: Pan American Health Organization. Vaccine Safety Modules. Washington, D.C.: PAHO, 2006 (in process of publication).

Fuente: Andrus JK. Recent Advances in Immunization, Second Edition. Chapter: Vaccination Safety. PAHO. Washington D.C; 2006 (20).

La clasificación final de una investigación de un ESAVI la definen en tres grupos (20):

1) No relacionada con la vacunación: el evento ocurre luego de la vacunación pero no es causado por ella. La relación es aleatoria o coincidente, y podría presentarse incluso si el individuo no recibe la vacuna

2) Relacionada con la vacunación:

- Errores programáticos: son aquellos relacionados con la gestión del almacenamiento, reconstitución, manipulación o administración de la vacuna. Pueden ser causantes de un conglomerado de eventos.



- Relacionado con la vacunación en sí: el evento es causado o precipitado por las propiedades inherentes de la vacuna o sus componentes. Pueden ser reacciones intrínsecas causadas por la respuesta inmune de los pacientes al agente biológico de la vacuna, reacciones extrínsecas a otros componentes de la vacuna (preservantes, estabilizantes, antibióticos, entre otros), factores relacionados del huésped (susceptibilidad genética, ansiedad, dolor) y calidad inaceptable de la vacuna.

3) investigación inconclusa: en aquellos casos donde después de una investigación exhaustiva epidemiológica, clínica y de laboratorio no se puede determinar causalidad.

#### 4.3.7 Comparación de las metodologías identificadas para evaluar ESAVI,

Teniendo en cuenta las descripciones presentadas en los documentos presentados anteriormente, y con el propósito de facilitar la comparación de las distintas metodologías, se hizo una recopilación de las siguientes características:

- Definición y clasificación: se refiere a si el método plantea un concepto de causalidad y si presenta distintas categorías para el evento que se está evaluando.
- Pasos: muestra si hay algún algoritmo para realizar la evaluación de la causalidad.
- Nivel: responde a la pregunta sobre si se hace el análisis en el ámbito poblacional, individual o grupal.
- Ventajas y fortalezas: se refiere a características que determinarían su selección frente a las demás metodologías disponibles.
- Desventajas y críticas: se refiere a falencias o críticas que se han planteado a la metodología, las cuales deben tenerse en cuenta si es la metodología seleccionada para evaluar la causalidad.

A continuación se presenta una tabla comparativa de las metodologías identificadas para evaluar ESAVI con respecto a estas características.





Tabla 3. Cuadro comparativo de las metodologías de causalidad

Característica	Metodología de la OMS (15)	Halsey et al (16)	Formulario de evaluación de causalidad canadiense Collet et al (17)	Proceso de evaluación de causalidad de casos centinela usado para evaluar eventos relacionados con vacunación para viruela en EEUU Chapman et al (21)	CausDOC (19)	Algoritmo Andrus et al para evaluar causalidad en ESAVI en conglomerados Andrus et al (20)
País	Internacional	Estados Unidos	Canadá	Canadá	Holanda	Estados Unidos
Definición y clasificación	<p>La OMS define al evento adverso posterior a la inmunización (AEFI) como cualquier evento médico adverso que sigue a la vacunación y que no necesariamente tiene una relación causal con el uso de la vacuna. La OMS propone diversas definiciones que permiten generar una respuesta a la evaluación de causalidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Reacción relacionada con el contenido de la vacuna:</b> la reacción está causada o precipitada por uno o más de las propiedades inherentes al producto.</li> <li>• <b>Reacción relacionada</b></li> </ul>	<p>Los autores proponen nuevos términos para describir las relaciones causales para casos individuales que reflejan la incertidumbre que a menudo está presente en la evaluación de causalidad.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Consistente con:</b> significa que la disponibilidad de la evidencia apoya una relación causal entre la vacuna y el AEFI en el individuo, pero no descarta la posibilidad que el AEFI puede haber sido causado por un factor diferente a la vacuna. El término se utiliza cuando se sabe que la vacuna ha causado el AEFI en otros, pero</li> </ul>	<p>Instrumento estandarizado, basado en técnicas de evaluación de causalidad descritas en la literatura, el cual contiene siete secciones. Esta metodología incluye los criterios básicos de causalidad, como la plausibilidad biológica, el tiempo transcurrido entre la administración de la vacuna y el inicio del evento adverso, y si otros factores (medicamentos, sustancias químicas o enfermedades subyacentes) podrían explicar los síntomas adversos.</p>	<p>Metodología usada para evaluar la relación de la muerte del paciente índice y otros eventos adversos identificados después de la vacunación contra la viruela. No trae definición de caso.</p>	<p>Esta metodología revisa los eventos tradicionalmente considerados serios, como los que conducen a la hospitalización o que son fatales y eventos que conducen a la discapacidad. En su paso 3 los clasifica con la escala de la OMS. Consta de 9 preguntas de causalidad, algunas clasificadas como causalidad intrínseca, otras como causalidad extrínseca; para cada pregunta se juzga la disponibilidad de información y se da una respuesta. Se cuenta con un algoritmo que permite obtener un puntaje: ≤30% es poco probable; 31 a 70% es posible; 71 a</p>	<p>Definen que los eventos adversos incluyen cualquier efecto secundario, lesión, toxicidad, reacción de sensibilidad o falla significativa para generar una respuesta inmune y mencionan que en la Región de las Américas, el término ESAVI se refiere a todos los eventos adversos posteriores a la vacunación (AEFI).</p>





Característica	Metodología de la OMS (15)	Halsey et al (16)	Formulario de evaluación de causalidad canadiense Collet et al (17)	Proceso de evaluación de causalidad de casos centinela usado para evaluar eventos relacionados con vacunación para viruela en EEUU Chapman et al (21)	CausDOC (19)	Algoritmo Andrus et al para evaluar causalidad en ESAVI en conglomerados Andrus et al (20)
	<p>con un defecto de calidad de la vacuna: la reacción está causada o precipitada por uno o más defectos de calidad del producto o los dispositivos para su administración incluidos por el fabricante.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Reacción debida a un error de vacunación:</b> reacción causada por una inadecuada manipulación, prescripción o administración de la vacuna.</li> <li>• <b>Reacción relacionada con la ansiedad asociada a la vacunación:</b> cuando es la ansiedad antes, durante o después del acto de vacunación la causa de la reacción vacunal.</li> <li>• <b>Evento coincidente:</b> cuando las causas son distintas a las citadas antes.</li> </ul>	<p>existe cierta incertidumbre sobre la posibilidad de que la relación fuera coincidente en el individuo en consideración y algún otro factor fuera el principal.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Inconsistente con:</b> significa que la evidencia disponible no respalda una relación causal entre la vacuna administrada y el AEFI informado en el individuo.</li> <li>• <b>Indeterminado:</b> significa que la evidencia disponible es insuficiente para apoyar o descartar una relación causal en el individuo.</li> </ul>	<p>El formulario concluye con una evaluación consensuada de causalidad, un comentario sobre la evaluación y consejos para estudios o seguimiento adicionales.</p>		<p>90% es probable y &gt;90% es certeza.</p>	
Pasos	Se compone de 4 pasos:	Se compone de 11 pasos que se presentan como preguntas:	Se compone de 7 secciones:	Tiene 6 pasos: 1. Recoge los datos de identificación del caso,	Consta de 9 preguntas con puntajes posibles específicos para cada	No menciona pasos a seguir. Propone un lista de preguntas a realizar



Característica	Metodología de la OMS (15)	Halsey et al (16)	Formulario de evaluación de causalidad canadiense Collet et al (17)	Proceso de evaluación de causalidad de casos centinela usado para evaluar eventos relacionados con vacunación para viruela en EEUU Chapman et al (21)	CausDOC (19)	Algoritmo Andrus et al para evaluar causalidad en ESAVI en conglomerados Andrus et al (20)
	<p><b>1. Elegibilidad:</b> tiene como objetivo determinar si el caso AEFI satisface los criterios mínimos para la evaluación de causalidad</p> <p><b>2. Lista de chequeo:</b> consiste en revisar sistemáticamente la información relevante y disponible para abordar los posibles aspectos causales del AEFI</p> <p><b>3. Algoritmo:</b> una vez completada la lista de verificación, los datos relacionados con la asociación bajo investigación están listos para ser aplicados al algoritmo (el algoritmo pretende ser una hoja de ruta para la toma de decisiones de los revisores)</p> <p><b>4. Clasificación:</b> la clasificación final se ha adaptado de Definición y aplicación de términos para la farmacovigilancia de vacunas</p>	<p>1. ¿Es correcto el diagnóstico de la AEFI?</p> <p>2. ¿Existe evidencia clínica o de laboratorio que respalde las posibles causas del AEFI distintas de la vacuna en el individuo afectado?</p> <p>3. ¿Existe una asociación causal conocida entre el AEFI y la vacuna?</p> <p>4. ¿Existe evidencia sólida en contra de una asociación causal?</p> <p>5. ¿El AEFI es una infección?</p> <p>6. ¿Se encontró evidencia de un agente infeccioso en el paciente?</p> <p>7. ¿Se detectó el mismo agente en el vial?</p> <p>8. ¿Existen otros pacientes afectados?</p> <p>9. ¿Existe evidencia de infección en el lugar de la inyección?</p> <p>10. ¿Existe alguna prueba de laboratorio específica que implique</p>	<p><b>Sección 1.</b> Notificación, el comité asesor revisa el motivo y toma la decisión si se continúa en investigación del caso o desde esta sección toma la decisión de descartar, ya que esta metodología es para casos graves y en esta sección puede encontrarse que el caso no es grave.</p> <p><b>Sección 2.</b> Preguntas sobre el evento, posible relación con la vacuna, reportes previos u otros posibles factores relacionados o desencadenantes.</p> <p><b>Sección 3.</b> Evaluación propiamente de causalidad, definiendo su probabilidad de acuerdo a los criterios establecidos por la OMS. Adicionalmente, se realiza análisis de cantidad de información disponible, así como de certeza sobre</p>	<p>su estado de salud actual, datos de la vacuna aplicada.</p> <p>2. Recoge datos de la frecuencia de ocurrencia del evento, si ese evento se ha relacionado con esta vacuna, con otras, si puede ocurrir con algunas enfermedades, si es explicable con las propiedades biológicas de la vacuna. Si el intervalo de tiempo es compatible.</p> <p>3. Interpretaciones causales, según la evidencia.</p> <p>4. Evidencia de un mecanismo biológico compatible con una relación propuesta.</p> <p>5. Evaluación de la suficiencia de la información disponible del caso.</p> <p>6. Comentarios.</p>	<p>una; luego un algoritmo de clasificación final que permite obtener un valor entre 0 y 100%. Las preguntas son:</p> <p>1. ¿Existe información previa sobre esta asociación en la literatura o en el resumen de características del producto?</p> <p>2. ¿Existe una relación/mecanismo plausible de esta reacción con este (similar) medicamento (incluido el dispositivo)?</p> <p>3. ¿Existe una incidencia base (background) de este evento en general en este grupo (edad, género)?</p> <p>4. ¿Existe una latencia plausible entre la administración y del medicamento y la reacción?</p> <p>5. ¿La reacción adversa reversible mejoró después de un intervalo de tiempo (plausible) después de la discontinuación del medicamento o</p>	<p>al momento de evaluar un ESAVI y propone un algoritmo de evaluación de ESAVI en conglomerados.</p>



Característica	Metodología de la OMS (15)	Halsey et al (16)	Formulario de evaluación de causalidad canadiense Collet et al (17)	Proceso de evaluación de causalidad de casos centinela usado para evaluar eventos relacionados con vacunación para viruela en EEUU Chapman et al (21)	CausDOC (19)	Algoritmo Andrus et al para evaluar causalidad en ESAVI en conglomerados Andrus et al (20)
		a la vacuna en la patogénesis? <b>11.</b> Si la respuesta a la pregunta 10 es no, ¿fue el AEFI una lesión en un nervio o articulación cerca del sitio de inyección que ocurrió poco después de la inyección?	decisión o necesidad de segunda revisión. <b>Sección 4.</b> Breve resumen del caso, incluye elementos importantes de la discusión que contribuyó a la evaluación final de causalidad. <b>Sección 5.</b> Recomendaciones para aprobar la entrega de inmunizaciones o el aplazamiento. <b>Sección 6.</b> Considerar si es útil difundir la información con fines educativos. <b>Sección 7.</b> Considerar si es útil difundir la información para publicación.		después de una sola administración? <b>6.</b> ¿Reapareció la reacción adversa cuando el medicamento fue re-administrado o apareció una reacción adversa similar en el pasado después que el medicamento fue administrado? <b>7.</b> ¿La reacción fue más severa cuando la dosis incrementó o menos severa cuando disminuyó? <b>8.</b> ¿El paciente tuvo una reacción similar la un medicamento similar en alguna exposición previa? <b>9.</b> ¿Existen en este paciente causas alternativas conocidas que por sí mismas podrían haber causado la reacción (por ejemplo, enfermedad, medicamentos concomitantes?	



Característica	Metodología de la OMS (15)	Halsey et al (16)	Formulario de evaluación de causalidad canadiense Collet et al (17)	Proceso de evaluación de causalidad de casos centinela usado para evaluar eventos relacionados con vacunación para viruela en EEUU Chapman et al (21)	CausDOC (19)	Algoritmo Andrus et al para evaluar causalidad en ESAVI en conglomerados Andrus et al (20)
Niveles de acción	La evaluación de la causalidad del AEFI debe realizarse en varios niveles diferentes. El primero es el nivel poblacional, donde es necesario probar si existe una asociación causal entre el uso de una vacuna y un AEFI particular en la población. En segundo lugar, a nivel del informe de caso individual de AEFI, se debe revisar la evidencia previa y hacer una deducción lógica para determinar si un AEFI en un individuo específico está relacionado causalmente con el uso de la vacuna. El tercer nivel de evaluación se encuentra en el contexto de la investigación de señales	No describe niveles de acción y únicamente está hecho para el nivel individual	Usado para casos graves, evaluación a nivel individual.	Evaluación de reporte de eventos individuales por parte del comité	Evalúa la causalidad de reacciones adversas a medicamentos (RAM) en general	Consideran que los eventos que ameritan investigación son: i) Eventos severos: aquellos que requieren hospitalización, son potencialmente mortales, causan discapacidad o tienen resultados fatales, ii) Eventos que ocurren en grupos, iii) Eventos relacionados con el programa (errores programáticos), iv) Rumores que pueden socavar gravemente la confianza del público atendido. Presentan algoritmo únicamente para evaluación de ESAVI en conglomerados.



Característica	Metodología de la OMS (15)	Halsey et al (16)	Formulario de evaluación de causalidad canadiense Collet et al (17)	Proceso de evaluación de causalidad de casos centinela usado para evaluar eventos relacionados con vacunación para viruela en EEUU Chapman et al (21)	CausDOC (19)	Algoritmo Andrus et al para evaluar causalidad en ESAVI en conglomerados Andrus et al (20)
Ventajas y fortalezas	<ul style="list-style-type: none"><li>• Este método ha sido validado. En abril de 2017, la OMS coordinó un proyecto para evaluar la confiabilidad entre evaluadores de la metodología de evaluación de causalidad AEFI de la OMS. El aspecto cuantitativo del estudio determinó que existía un acuerdo realista entre los evaluadores en sus hallazgos.</li><li>• Cuenta con recursos electrónicos que facilitan su utilización.</li><li>• El manual metodológico es sencillo.</li><li>• Contempla nociones obviadas por otros algoritmos: ansiedad por inmunización, el riesgo de compuestos falsificados o en mal estado y un énfasis amplio en errores de vacunación.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Usa términos para describir las relaciones causales para casos individuales que reflejan la incertidumbre que a menudo está presente en la evaluación de causalidad.</li><li>• El algoritmo de 11 pasos es sencillo y rápido</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Contempla definiciones de causalidad internacionales.</li><li>• Esta metodología incluye los criterios básicos de causalidad.</li><li>• Tiene una forma clara y establecida en cada sección.</li><li>• Es fácil de realizar.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Esta metodología incorporó y adoptó las lecciones del Comité Asesor sobre evaluación de causalidad en la investigación de eventos después de la vacunación para ántrax, es decir uso experiencias anteriores en su construcción.</li><li>• El formulario es de fácil entendimiento y es amplio involucrando varios aspectos importantes que aportan en las conclusiones.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Incluyen los criterios básicos de causalidad, como la plausibilidad biológica, el tiempo transcurrido entre la administración de la vacuna y el inicio del evento adverso, y si otros factores (medicamentos, sustancias químicas o enfermedades subyacentes) podrían explicar los síntomas adversos.</li><li>• El formulario concluye con una evaluación consensuada de la causalidad y presenta comentarios sobre la evaluación y consejos para estudios adicionales o seguimiento.</li><li>• Permite tomar acción inmediata para alterar o suspender el uso de una vacuna o lote de vacuna, sugiere cambios en el producto etiquetado, o conducir al</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Usa definiciones y términos abordados universalmente.</li><li>• Es el único que propone algoritmo particular en caso de ESAVI en conglomerados.</li><li>• Algoritmo sencillo y fácil de aplicar.</li></ul>



Característica	Metodología de la OMS (15)	Halsey et al (16)	Formulario de evaluación de causalidad canadiense Collet et al (17)	Proceso de evaluación de causalidad de casos centinela usado para evaluar eventos relacionados con vacunación para viruela en EEUU Chapman et al (21)	CausDOC (19)	Algoritmo Andrus et al para evaluar causalidad en ESAVI en conglomerados Andrus et al (20)
					<p>inicio de una investigación clínica formal o epidemiológica.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>También cuenta con un estudio de validación.</li> </ul>	
Desventajas y críticas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se critica la definición de asociación causal como una relación de causa y efecto entre el factor causal y una enfermedad sin ningún factor que intervenga en los procesos. Este concepto ha recibido críticas por algunos autores que sostienen que las predisposiciones determinadas para desarrollar AEFI se desconocen.</li> <li>Otra de las grandes críticas al sistema de la OMS radica en un presunto “negacionismo causal” en el cual el organismo no recomienda la estructuración de una</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Este algoritmo está diseñado para su uso con pacientes individuales y no para establecer o descartar asociaciones causales de manera general. Este método desconoce el nivel poblacional.</li> <li>Desconoce factores externos asociados como errores en la inmunización y la ansiedad asociada a la vacunación.</li> <li>En el proceso se pueden obviar algunas nociones como antecedentes farmacológicos u otras condiciones preexistentes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se requiere un comité para realizar la evaluación, por lo tanto, se debe contar con el recurso necesario para su implementación.</li> <li>No menciona procesos de validación del formulario, ni del proceso de consenso realizado por el comité para llegar a un resultado final.</li> <li>No se encontró información sobre actualizaciones desde su publicación.</li> <li>Únicamente está planteado para evaluación de eventos graves.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No ha sido actualizado recientemente.</li> <li>Fue limitado a casos graves.</li> <li>Requiere esfuerzos importantes para tener toda la información solicitada y expertos que lleguen a conclusiones y tomen decisiones con los resultados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Es usado solo para eventos adversos graves y fue diseñado con la participación de comité de expertos, los cuales en el estudio revisado son quienes aplican la metodología y analizan los casos, lo cual podría no ser implementado en todas partes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No menciona explícitamente quienes o cómo se debe realizar el proceso de evaluación de causalidad.</li> <li>No ha sido actualizado recientemente.</li> <li>No se conoce validación de esta metodología</li> </ul>



Característica	Metodología de la OMS (15)	Halsey et al (16)	Formulario de evaluación de causalidad canadiense Collet et al (17)	Proceso de evaluación de causalidad de casos centinela usado para evaluar eventos relacionados con vacunación para viruela en EEUU Chapman et al (21)	CausDOC (19)	Algoritmo Andrus et al para evaluar causalidad en ESAVI en conglomerados Andrus et al (20)
	causalidad hasta contar con evidencia consistente y amplia • Se han demostrado algunas debilidades en el uso del lenguaje y la precisión de los gráficos.	• A diferencia del manual de la OMS, no ha sido ampliamente desarrollado, no cuenta con sucesivas revisiones y no se ha actualizado a las necesidades actuales.				

Fuente: elaboración propia de los autores



## 5 Discusión

Las vacunas son medicamentos que se utilizan como medida preventiva y se administran a cohortes enteras de personas sanas. Como se administran en ausencia de enfermedad, existe una gran expectativa de que produzcan pocos efectos adversos. En consecuencia, los eventos adversos posteriores a la inmunización deben controlarse con más cuidado que otros medicamentos. Un sistema confiable de evaluación y monitoreo de la seguridad de la inmunización es esencial para el éxito de los programas de vacunación. Es un desafío cardinal de los programas de salud pública el evaluar, afrontar, tratar y prevenir la aparición de eventos que se puedan presentar tras la administración de las vacunas. Definir si determinada reacción es un evento coincidente o una asociación causal, constituye una tarea fundamental para los programas de inmunización en búsqueda de presentar a la población la certeza de una actividad segura y eficiente. A pesar de que rara vez pueden ocurrir enfermedades graves o incluso muertes después de las vacunas, la estructuración de herramientas para evaluar los eventos adversos posteriores a la inmunización permite el accionar seguro y responsable de los programas de vacunación (4,8,10,12).

Hay una serie de herramientas de evaluación de la causalidad de los eventos adversos causados por fármacos: el sistema de la Organización Mundial de la Salud-Centro de Monitoreo de Uppsala (OMS-UMC), el algoritmo de Naranjo, el método Kramer modificado, el método de evaluación de la causalidad de Roussel Uclaf (RUCAM) y el algoritmo de Alden (22–24). En comparación, son más escasos los métodos usados para evaluar esta causalidad en inmunización.

La herramienta más común y difundida para evaluar causalidad en inmunización es la desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Este manual de usuario se desarrolló en 2013 y la segunda edición se publicó en 2018 con posteriores revisiones en 2019 (2). Según la OMS, estaba destinado a ser utilizado por el personal a nivel nacional y subnacional (como los miembros del comité nacional de AEFI o los directores de programas de inmunización) como una guía para un proceso de evaluación de la causalidad global sistemático y estandarizado para los AEFI graves individuales (7). El manual de usuario de la OMS proporciona pautas útiles para la evaluación de la causalidad de AEFI y presenta los siguientes pasos estandarizados: elegibilidad, lista de verificación, algoritmo y clasificación (25). La OMS proporciona apoyo técnico y ayuda a crear capacidad en los países de todas las regiones que deseen utilizar la metodología de su organización (2). Así mismo, se desarrolló un software de evaluación de causalidad AEFI, se tradujo a seis idiomas de las Naciones Unidas y se puso a disposición en línea (7). La metodología de la OMS ha sido usada y validada por varios estudios. En 2017, un estudio coordinado por la OMS (Inter-country study to assess the inter-rater reliability of the WHO AEFI causality assessment methodology and the utility of the new WHO AEFI causality) encontró que existía un acuerdo realista entre diversos evaluadores en sus hallazgos de causalidad, validando la herramienta con aparente suficiencia y efectividad (26).

A pesar de las críticas de algunos metodólogos, el sistema de la OMS es el de mayor uso y respaldo hasta la actualidad. Una de sus grandes fortalezas es la frecuente evaluación y revisión para la identificación de debilidades. Tras el estudio de 2017 del que previamente se hacía mención (25,26), se identificaron áreas de la metodología que podrían fortalecerse aún más mediante el uso de un lenguaje, una semántica y gráficos más precisos y claros (27). Por esta razón, las nuevas revisiones poseen un uso de lenguaje y semántica más claros en las preguntas de la lista de verificación y mejores gráficos en el algoritmo. Así mismo, tras algunas críticas en los criterios de elegibilidad,





se han hecho varias intervenciones para dar mayor claridad sobre “casos AEFI no elegibles para clasificación” y “casos no clasificables” (28).

Desde la guía emitida por la OMS en 2013, una de las grandes críticas a la guía ha sido su propensión por un fuerte determinismo en la concepción de algunas definiciones esenciales en el proceso de evaluación de causalidad. Algunos autores como Puliyl y Naik, han criticado, con especial énfasis, el hecho de que la guía sostiene una definición de causalidad rotunda y categórica que desconoce la importancia de las predisposiciones para el desarrollo de AEFI (29). Para estos autores, la definición de causalidad de la guía es una muestra de imprudencia que, al desconocer la asociación entre causalidad e interacción, pone en riesgo a las poblaciones. La revisión de Puliyl y Naik ejemplifica este hecho: esquemas previos al protocolo publicado en 2013 reconocían que una persona mayor con insuficiencia cardíaca crónica podría desarrollar síntomas de descompensación cardíaca después de la vacunación contra la influenza debido a una elevación de la temperatura provocada por la vacuna o al estrés por una reacción local en el lugar de la vacunación (30). Por tanto, se considera que la vacuna ha contribuido a la insuficiencia cardíaca en esta situación específica (29). Con la definición de 2013 este resultado no se consideraría relacionado causalmente con la vacuna. No obstante, la guía de 2018 se aparta un poco de la definición absoluta y reconoce en su nueva definición de causalidad la existencia de múltiples factores que pueden precipitar el efecto (evento) o pueden funcionar como cofactores para que ocurra el evento. Este nuevo margen puede permitir una perspectiva más amplia en la evaluación de la causalidad sin constituir una solución definitiva a una falacia semántica que puede repercutir en una decisión clínica y sanitaria. Ampliar la mirada y contemplar las interacciones permite entender que la causalidad no es una vía directa en un solo sentido y que en ocasiones la inmunización puede contribuir materialmente a algunos efectos adversos sin ser el único condicionamiento de su aparición (31).

Esta dificultad semántica y procedimental también se observa en la clasificación de la causalidad propuesta por la OMS. Paolo Bellavite publicó en el 2020 una revisión que evalúa las falencias de la guía de la OMS al analizar los eventos de origen multifactorial (31). Para este autor, la distinción entre consistente e inconsistente se vuelve forzada cuando la reacción adversa a la vacuna se manifiesta como un proceso complejo y multifactorial, en el que las condiciones predisponentes y el desencadenante son causas coadyuvantes, con diferentes mecanismos patogénicos. La perspectiva adoptada en este informe implica que, aunque diferentes causas contribuyen a un evento adverso posterior a la vacunación, no pueden ser consideradas como causas necesarias y suficientes del evento (31). Para este autor, esta perspectiva revela un enfoque conceptual en el cual se procede por exclusión (31). Si la reacción anormal a la vacuna tiene un origen multifactorial, proceder por la eliminación de una o más causas es incorrecto y desconoce la noción científica de interacción (31). Para los críticos, la evaluación de la causalidad de la OMS se basa principalmente en una relación de causa y efecto que omite los fenómenos inflamatorios e inmunitarios que interactúan (29,31,32). El método clasifica una asociación causal como inconsistente cuando hay otra causa y como indeterminada cuando la vacuna puede ser una causa, pero no hay pruebas de que lo sea. Para Bellavite y Pulizel, omitir las interacciones no permite reconocer algunos AEFI que no entran en las rígidas concepciones de causalidad de la guía (29–31). No considerar el papel de la vacuna en la precipitación de un evento subestima los riesgos del fármaco.

Otra de las grandes críticas al sistema de la OMS radica en un presunto “negacionismo causal” en el cual el organismo no recomienda la estructuración de una causalidad hasta contar con evidencia consistente y amplia. Para los críticos, este sistema puede retrasar



el retiro de una vacuna potencialmente nociva, exponiendo a la población de forma innecesaria a sus riesgos (29,30,33). La OMS sostiene que para establecer causalidad se requiere de la evidencia que se deriva de estudios epidemiológicos que siguen el método científico y tratan de evitar sesgos y factores de confusión. No obstante, no es fácil enfrentar la perspectiva epidemiológica con la individual y el riesgo de un paciente debe sopesarse con precisión si va a impactar en el beneficio poblacional. En este sentido, la guía de la OMS prioriza los riesgos de las cohortes de pacientes que se exponen a una enfermedad potencialmente grave si no estuvieran vacunados.

A pesar de las previas consideraciones, existen trabajos que comprueban la eficacia del protocolo de causalidad de la OMS. Una revisión sistemática hecha por Singh et al evaluó más de 771 reportes de AEFI en India entre 2012 y 2015 (34). Los autores concluyen que el protocolo revisado de la OMS fue revelador, económico, informativo y útil para clasificar los informes AEFI. Para los investigadores, los casos inclasificables podrían minimizarse con información más completa de registros médicos, exámenes de laboratorio, exámenes físicos y observaciones de campo. Esta revisión alienta a todos los países a utilizar la guía de la OMS para garantizar la seguridad de las vacunas, mejorar la evaluación de la causalidad, ayudar a estandarizar los informes entre países y, en última instancia, contribuir a mejorar la confianza del público en el rendimiento del sistema de vacunas (34). Adicionalmente, Brighton Collaboration basa sus recomendaciones de evaluación de causalidad de AEFI en gestantes en la guía de la OMS (35). Sistemas de salud como el canadiense usan el protocolo de causalidad de la OMS para evaluar los AEFI a través de programas para la detección de señales relacionadas con la seguridad y eficacia de las vacunas (36). De los 39 artículos incluidos en esta revisión, 31 usan la herramienta de la OMS.

Varios autores recomiendan al algoritmo de la OMS para la farmacovigilancia de los efectos adversos de vacunas por lo que se utiliza cada vez más por los investigadores y epidemiólogos de todo el mundo, en los países de renta media baja e incluso en países desarrollados (34,35,37–39). Dada la importancia y la utilización universal de este enfoque es necesario tener en cuenta sus deficiencias en la evaluación de los AEFI y ser cautelosos al momento de omitir interacciones que pueden significar una causalidad no evidente. Ante el inicio de la inmunización contra el Covid-19, es fundamental entender las limitaciones de la herramienta de evaluación provista por la OMS. No conocemos a profundidad la seguridad de las diferentes vacunas que se han desarrollado en el contexto de la pandemia. Este hecho obliga a que la evaluación de la causalidad debe contar con una rigurosidad que no implique un determinismo agobiante pero tampoco una laxitud amenazante. Entender las limitaciones del protocolo, puede proveer un beneficioso grado de cautela al momento de sopesar el papel de lo multifactorial en la causalidad de un AEFI. Teniendo en cuenta que los primeros grupos beneficiados por la inmunización serán los mayores de 80 años y los pacientes con comorbilidades, en quienes existen contextos fisiológicos e inmunitarios de mayor complejidad, el especial énfasis en estas debilidades es necesario.

Adicionalmente, es necesario tener en cuenta las nuevas tecnologías que usan las vacunas desarrolladas para el Covid-19. La vacuna de Moderna y la vacuna de Pfizer utilizan ARN, entre tanto, la vacuna de Aztrazeneca-Oxford y la polémica Sputnik V usan vectores virales (40). Para estas nuevas tecnologías de inmunización no existen protocolos de AEFI establecidos y ninguna de las herramientas de evaluación de causalidad han sido usadas. La guía de la OMS ha sido probada ampliamente en otro tipo de vacunas, si bien, estas nuevas tecnologías son un campo desconocido.



El algoritmo de Halsey y et al es un trabajo del *the Causality Working Group of the Clinical Immunization Safety Assessment network (CISA)*, una red de vigilancia epidemiológica cuya misión es mejorar la comprensión de la seguridad de las vacunas (16). CISA desarrolló un algoritmo para ilustrar las múltiples preguntas que, el grupo considera, deben abordarse en una secuencia lógica al evaluar la causalidad (16). El algoritmo está destinado a ayudar a los proveedores de atención médica, los funcionarios de salud pública y los científicos a comprender el proceso de evaluación de la causalidad en pacientes individuales (16). El algoritmo de Halsey y et al no está destinado a evaluaciones de causalidad a nivel poblacional. Entre sus ventajas más evidentes es la sencillez metodológica que permite una rápida revisión de sus 11 pasos. El algoritmo contiene 11 cuestionamientos generales que permiten la recopilación de información clave necesaria para realizar una evaluación adecuada de la causalidad basada en la evidencia científica disponible para la AEFI.

Las definiciones del algoritmo Halsey y et al están basadas en las definiciones provistas por la OMS, si bien, poseen una distinción semántica patente. Este protocolo busca generar definiciones teniendo en cuenta que las relaciones causales para casos individuales reflejan la incertidumbre que suele estar presente en la evaluación de la causalidad. Este espacio de incertidumbre parece ser más conveniente para evaluar la noción multifactorial de un evento. Los autores definen las asociaciones así: “*consistente con*”, cuando una relación causal significa que la disponibilidad de la evidencia apoya una relación causal entre la vacuna y el AEFI en el individuo, pero no descarta la posibilidad que el AEFI puede haber sido causado por un factor diferente a la vacuna; “*inconsistente con*”, cuando una asociación causal significa que la disponibilidad de la evidencia no respalda una relación causal entre la administración y el AEFI informado en el individuo; e “*indeterminado*”, lo cual significa que la evidencia disponible es insuficiente para apoyar o descartar una relación causal en el individuo.

La definición que este protocolo da al concepto ‘consistente’ parece determinar un campo de reconocimiento más amplio que permite la identificación de varias causalidades y sus interacciones. Si bien, en la práctica este cambio semántico puede no generar un efecto real, no existen suficientes evaluaciones en la literatura para avalar la ventaja semiótica que los conceptos del algoritmo de Halsey y et al pudiera proveer al funcionario que afronta la evaluación de causalidad de un AEFI. El reconocer cierta incertidumbre sobre la posibilidad de que la relación fuera coincidente en el individuo en consideración y algún otro factor fuera el principal puede lograr registrar las coadyudancias; puede permitir visualizar el intrincado engranaje de causas que resulta en un AEFI. Sin embargo, al examinar las definiciones en la metodología del algoritmo, la sencillez que puede resultar ventajosa, puede resultar en una debilidad. En el proceso parece no existir un especial detenimiento en nociones como las condiciones preexistentes del paciente. La pregunta o paso número 2 del algoritmo cuestiona: ¿Existe evidencia clínica o de laboratorio que respalde las posibles causas del AEFI distintas de la vacuna en el individuo? Esta evaluación debe determinar si existen otras causas conocidas para el AEFI; si existen dichas causas conocidas, definir si las pruebas clínicas pueden determinar si estas otras causas estaban presentes en el paciente. En el algoritmo se indica atender a exposiciones concomitantes como medicamentos o alérgenos. Si la evidencia de otras causas no está disponible, la evaluación intermedia debe ser “indeterminada”. La rápida conclusión deja en el vacío algunos conceptos fundamentales de lo multifactorial como los antecedentes médicos relevantes y el estado mental y emocional del individuo frente a la inmunización. Así mismo, en el algoritmo no se valora con detenimiento errores asociados a la inmunización.



El algoritmo de Halsey y et al no ha tenido nuevas revisiones desde el año 2012. Como se enunció anteriormente, el protocolo de la OMS ha tenido cambios sustanciales desde el 2013 hasta el 2019 y 2020. Los autores utilizaron más de 500 AEFI para probar su algoritmo. Posteriormente, Deoja et al utilizaron el algoritmo para evaluar 63 casos de AEFI no grave (41). Esta validación puede actualizarse ante el amplio uso que ha tenido el algoritmo de la OMS durante los últimos años. El contexto de la vacunación masiva que se dará durante la pandemia del Covid-19 puede resultar en un campo investigativo interesante para valorar la efectividad actual del algoritmo de Halsey. Si bien, al momento de proferir un concepto para establecer una relación de causalidad que puede impactar en las decisiones a nivel poblacional y en el devenir del accionar sanitario, el algoritmo de Halsey posee debilidades y su poco sustento puede convertirlo en una herramienta deficiente y de poco alcance. Su uso debería ser meramente investigativo y en el contexto de la pandemia no debería usarse como la piedra angular de la evaluación causal de los probables AEFI que se presenten durante la masiva inmunización. El algoritmo de Halsey no está actualizado a los requerimientos actuales y no posee la suficiente validación para confiar ampliamente en su uso.

Las metodologías usadas para atribuir causalidad, a un reporte de caso individual de reacción adversa seguida a vacunación, desarrollada en el comité de expertos canadienses Advisory Committee on Casualty Assessment (ACCA), como la usada en EEUU para proceso de revisión de casos de Centinela desarrollado en el CDC y utilizado por la junta epidemiológica de las fuerzas armadas del Departamento de Defensa de EEUU (SVSWG) para evaluar la relación de la muerte del paciente índice y otros eventos adversos identificados después de la vacunación contra la viruela realizado entre diciembre de 2002 y junio de 2004, tiene elementos importantes a ser revisados para incluirse en una metodología diseñada para casos graves, así mismo muchas de las preguntas que traen sus instrumentos pueden ser usadas en investigación de casos no graves, complementado otras metodologías existentes.

Ante la ausencia de la suficiente evidencia para establecer la seguridad certera de las vacunas para el Covid-19, existe un amplio grupo poblacional que desconfía de la inmunización y posee serios temores referentes a permitir su administración. Aproximadamente, el 59% de los franceses temen a la vacuna y no permitirán su administración (42). Entre tanto, el 35% de los alemanes no confían en la inmunización (43). Una encuesta de la firma Mobimetrics, llevada a cabo en diciembre de 2020, encontró que solo el 59% de la población colombiana estaría dispuesta a permitir la vacunación (44). Esta desconfianza generalizada puede resultar en una ansiedad colectiva ante la vacunación. Las guías de evaluación de causalidad no pueden desconocer las consecuencias emocionales y mentales de la inmunización y deben contemplar su análisis en sus algoritmos. Desafortunadamente, Halsey y et al desconocen el papel de la ansiedad por inmunización en la aparición de eventos adversos.

## 6 Conclusiones

Existen diferentes metodologías para la evaluación de causalidad de ESAVI o AEFI cada una de ellas con sus características o ventajas y con sus desventajas. Algunas de ellas han presentado actualizaciones y procesos de validación, otras han sido desarrolladas para utilizarse de forma práctica para medicamentos y vacunas; otras con particularidad para evaluación de conglomerados. Por lo tanto, de acuerdo con la información revisada se considera que la metodología más robusta, sin ser perfecta, es la de la OMS, por su uso internacional y sus procesos de validación continuos, sin embargo, dependiendo de



las características locales se podrían escoger otras metodologías con mayor facilidad de implementación o para evaluar conglomerados en caso que se requiera.

## 7 Referencias

1. Organization WH. Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification (second edition) [Internet]. 2018. 1–62 p. Available from: [http://www.who.int/vaccine\\_safety/publications/aefi\\_manual.pdf?ua=1](http://www.who.int/vaccine_safety/publications/aefi_manual.pdf?ua=1)
2. OMS. Immunization coverage [Internet]. 2020. [cited 2020 Dec 30]. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>
3. Organización Panamericana de la Salud. Vacunación segura: Módulos de capacitación Introducción. 2007;
4. Organización Panamericana de la Salud. Vacunación segura: Módulos de capacitación Módulo VI Sistema de monitoreo de los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización ( ESAVI ). 2007;
5. Equipo de inmunopreveniblesINS. ESAVI Grave. 2017;15. Available from: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/ZIKA> Lineamientos/PRO ESAVI.pdf#search=vacunación virus papiloma humano
6. Ropero-Álvarez AM, Whittembury A, Bravo-Alcántara P, Kurtis HJ, Danovaro-Holliday MC, Velandia-González M. Events supposedly attributable to vaccination or immunization during pandemic influenza A (H1N1) vaccination campaigns in Latin America and the Caribbean. Vaccine [Internet]. 2015;33(1):187–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.10.070>
7. World Health Organisation. Guide to the WHO information sheets on observed rates of vaccination reactions. 2012;
8. Organización Panamericana para la Salud. Vacunación segura: Módulos de capacitación Módulo IV Aspectos técnicos y clínicos de los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI). 2007;33.
9. Instituto Nacional de Salud. INFORME DE EVENTO: EVENTO SUPUESTAMENTE ATRIBUIDO A LA VACUNACIÓN O INMUNIZACIÓN -ESAVI (Grave) Periodo epidemiológico IX, Colombia 2020. 2020;0–1.
10. Ministerio de Salud y Protección Social. Manual Técnico Administrativo Administrativo del PAI. Tomo 4. 2015. 86 p.
11. Rothman KJ, Lash TL, Buehler JW, Cahill J. Modern Epidemiology. 2008.
12. Organización Panamericana de la Salud; Comunicación sobre vacunación segura: Orientaciones para apoyar al personal de salud en la comunicación con madres, padres, cuidadores y pacientes [Internet]. Washington, D.C.; 2020. Available from: <http://library1.nida.ac.th/termpaper6/sd/2554/19755.pdf>
13. Martínez M, Estévez A, Quijada H, Walteros D, Tolosa N, Paredes A, et al. Brote de evento de etiología desconocida en el municipio de El Carmen de Bolívar,





- Bolívar, 2014. Inf Quinc epidemiológico Nac [Internet]. 2015;20(3–4):42–77. Available from: [https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/IQEN/IQEN vol 20 2015 num 3\\_4.pdf](https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/IQEN/IQEN vol 20 2015 num 3_4.pdf)
14. Higgins JP, Green S. Guide to the Contents of a Cochrane Protocol and Review. *Cochrane Handb Syst Rev Interv Cochrane B Ser.* 2008;51–79.
  15. WHO. Causality Assessment Of An Adverse Event Following Immunization [Internet]. 2018. 1–62 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259959/9789241513654-eng.pdf> )
  16. Halsey NA, Edwards KM, Dekker CL, Klein NP, Baxter R, LaRussa P, et al. Algorithm to assess causality after individual adverse events following immunizations. *Vaccine* [Internet]. 2012 Aug 24 [cited 2021 Jan 14];30(39):5791–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22507656/>
  17. Collet JP, MacDonald N, Cashman N, Pless R, Collet JP, MacDonald N, et al. Monitoring signals for vaccine safety: The assessment of individual adverse event reports by an expert advisory committee. *Bull World Health Organ.* 2000;78(2):178–85.
  18. Chapman LE, Iskander JK, Chen RT, Neff J, Birkhead GS, Poland G, et al. A process for sentinel case review to assess causal relationships between smallpox vaccination and adverse outcomes, 2003-2004. *Clin Infect Dis.* 2008 Mar 15;46(SUPPL. 3).
  19. Oosterhuis I, Zweers P, Rümke H, Muller-Hansma A, van Puijenbroek EP. A tailor-made approach for causality assessment for ADR reports on drugs and vaccines. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2019;28(4):544–50.
  20. Andrus JK. Recent Advances in Immunization, Second Edition. Chapter: Vaccination Safety. PAHO. Washington D.C; 2006.
  21. Chapman LE, Iskander JK, Chen RT, Neff J, Birkhead GS, Poland G, et al. A process for sentinel case review to assess causal relationships between smallpox vaccination and adverse outcomes, 2003-2004. *Clin Infect Dis.* 2008;46(SUPPL. 3):2003–4.
  22. Agbabiaka TB, Savović J, Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions: A systematic review [Internet]. Vol. 31, Drug Safety. Adis International Ltd; 2008 [cited 2021 Jan 15]. p. 21–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18095744/>
  23. Théophile H, Arimone Y, Miremont-Salamé G, Moore N, Fourrier-Réglat A, Haramburu F, et al. Comparison of three methods (consensual expert judgement, algorithmic and probabilistic approaches) of causality assessment of adverse drug reactions: an assessment using reports made to a French pharmacovigilance centre. *Drug Saf* [Internet]. 2010 Nov 1 [cited 2021 Jan 15];33(11):1045–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20925441>
  24. Oosterhuis I, Zweers P, Rümke H, Muller-Hansma A, van Puijenbroek EP. A tailor-made approach for causality assessment for ADR reports on drugs and vaccines.



- Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2019 Apr 1;28(4):544–50.
25. WHO | Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI). WHO [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 14]; Available from: [http://www.who.int/vaccine\\_safety/publications/gvs\\_aefi/en/](http://www.who.int/vaccine_safety/publications/gvs_aefi/en/)
  26. MacDonald NE, Guichard S, Arora N, Menning L, Wilhelm E. Lessons on causality assessment and communications from the 2019 South-East Asia Regional (SEAR) workshop on inter-country expert review of selected Adverse Events Following Immunization (AEFI) cases. In: Vaccine [Internet]. Elsevier Ltd; 2020 [cited 2021 Jan 15]. p. 4924–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31611095/>
  27. Revised World Health Organization (WHO)'s causality assessment of adverse events following immunization—a critique [Internet]. [cited 2021 Jan 14]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6039921/>
  28. Revised World Health Organization (WHO)'s causality assessment of adverse events following immunization—a critique [Internet]. [cited 2021 Jan 14]. Available from: <https://ec2bf4jzrjdrtgt3xyr4ro5vwa--www-ncbi-nlm-nih-gov.translate.goog/pmc/articles/PMC6039921/#ref-19>
  29. Puliye J, Naik P. Revised World Health Organization (WHO)'s causality assessment of adverse events following immunization-a critique [version 2; referees: 2 approved]. F1000Research [Internet]. 2018 [cited 2021 Jan 14];7. Available from: </pmc/articles/PMC6039921/?report=abstract>
  30. Puliye J, Phadke A. Deaths following pentavalent vaccine and the revised AEFI classification. Vol. 2, Indian journal of medical ethics. 2017. p. 300–1.
  31. Bellavite P. Causality assessment of adverse events following immunization: the problem of multifactorial pathology. F1000Research [Internet]. 2020 Apr 14 [cited 2021 Jan 15];9:170. Available from: </pmc/articles/PMC7111503/?report=abstract>
  32. Collet JP, MacDonald N, Cashman N, Pless R, Collet JP, MacDonald N, et al. Monitoring signals for vaccine safety: The assessment of individual adverse event reports by an expert advisory committee. Bull World Health Organ [Internet]. 2000 [cited 2021 Jan 14];78(2):178–85. Available from: </pmc/articles/PMC2560683/?report=abstract>
  33. Puliye J, Sathiyamala C. Infanrix hexa and sudden death: a review of the periodic safety update reports submitted to the European Medicines Agency. Indian J Med Ethics. 2018 Jan 1;3(1):43–7.
  34. Singh AK, Wagner AL, Joshi J, Carlson BF, Aneja S, Boulton ML. Application of the revised WHO causality assessment protocol for adverse events following immunization in India. Vaccine [Internet]. 2017 Jul 24 [cited 2021 Jan 15];35(33):4197–202. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28648545/>
  35. Jones CE, Munoz FM, Spiegel HML, Heininger U, Zuber PLF, Edwards KM, et al. Guideline for collection, analysis and presentation of safety data in clinical trials of vaccines in pregnant women. Vaccine [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2021 Jan 15];34(49):5998–6006. Available from: <http://creative->



[commons.org/licenses/by/4.0/](https://commons.org/licenses/by/4.0/)

36. Macdonald NE, Law BJ. Point de pratique Le système d'innocuité vaccinale canadien en huit étapes : des notions pour les travailleurs de la santé. 2017 [cited 2021 Jan 15];17–20. Available from: [www.phac-aspc.gc.ca/im/vs-sv/index-fra.php](http://www.phac-aspc.gc.ca/im/vs-sv/index-fra.php).
37. Aaby P, Ravn H, Benn CS. The WHO Review of the Possible Nonspecific Effects of Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine. Vol. 35, *Pediatric Infectious Disease Journal*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 1247–57.
38. Tafuri S, Gallone MS, Calabrese G, Germinario C. Adverse events following immunization: Is this time for the use of WHO causality assessment? [Internet]. Vol. 14, *Expert Review of Vaccines*. Expert Reviews Ltd.; 2015 [cited 2021 Jan 15]. p. 625–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25805053/>
39. Joshi J, Das MK, Polpakara D, Aneja S, Agarwal M, Arora NK. Vaccine Safety and Surveillance for Adverse Events Following Immunization (AEFI) in India [Internet]. Vol. 85, *Indian Journal of Pediatrics*. Springer; 2018 [cited 2021 Jan 15]. p. 139–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29170922/>
40. Sharma O, Sultan AA, Ding H, Trigg CR. A Review of the Progress and Challenges of Developing a Vaccine for COVID-19 [Internet]. Vol. 11, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2020 [cited 2021 Jan 16]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33163000/>
41. Deoja G, Shanmuganathan P, Kumarappan M. Safety surveillance and causality assessment of adverse event following immunization in children - A vaccine vigilance study. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*. 2018;8(9):1209.
42. Francia se enfrenta al rechazo de la población a la vacuna contra el COVID-19 | Voice of America - Spanish [Internet]. [cited 2021 Jan 16]. Available from: <https://www.voanoticias.com/coronavirus/francia-resistencia-publica-vacuna-contracovid19>
43. Vacuna contra la covid-19: por qué en Europa ha empezado tan despacio la inmunización - BBC News Mundo [Internet]. [cited 2021 Jan 16]. Available from: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-internacional-55605860>
44. El miedo a efectos secundarios de la vacuna covid-19, principal razón de colombianos con la inmunización [Internet]. [cited 2021 Jan 16]. Available from: <https://www.semana.com/economia/articulo/el-miedo-a-efectos-secundarios-de-la-vacuna-covid-19-principal-razon-de-colombianos-con-la-inmunizacion/202020/>
45. Dudley MZ, Halsey NA, Omer SB, Orenstein WA, O'Leary ST, Limaye RJ, et al. The state of vaccine safety science: systematic reviews of the evidence. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;20(5):e80–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30130-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30130-4)
46. Gold MS, Balakrishnan MR, Amarasinghe A, MacDonald NE. An approach to death as an adverse event following immunization. *Vaccine* [Internet]. 2016;34(2):212–7. Available from:





<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.11.018>

47. Gupta A, Verma S, Gupta MC, Jain RB. Patterns of adverse events following childhood vaccination. *J Int Med Sci Acad*. 2017;30(2):97–8.
48. Isai A, Durand J, Le Meur S, Hidalgo-Simon A, Kurz X. Autoimmune disorders after immunisation with Influenza A/H1N1 vaccines with and without adjuvant: EudraVigilance data and literature review. *Vaccine* [Internet]. 2012;30(49):7123–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.09.032>
49. Khetsuriani N, Imnadze P, Baidoshvili L, Javidze L, Tatishili N, Kurtsikashvili G, et al. Impact of unfounded vaccine safety concerns on the nationwide measles-rubella immunization campaign, Georgia, 2008. *Vaccine* [Internet]. 2010;28(39):6455–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.07.043>
50. Lee H, Kang HY, Cho S, Park S, Kim AY, Jung SY, et al. Causality assessment guidelines for adverse events following immunization with a focus on guillain–barré syndrome. *Vaccines*. 2020;8(1):1–14.
51. Lombardi N, Crescioli G, Bettiol A, Tuccori M, Rossi M, Bonaiuti R, et al. Vaccines safety in children and in general population: A pharmacovigilance study on adverse events following anti-infective vaccination in Italy. *Front Pharmacol*. 2019;10(AUG):1–11.
52. Loughlin AM, Marchant CD, Adams W, Barnett E, Baxter R, Black S, et al. Causality assessment of adverse events reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine* [Internet]. 2012;30(50):7253–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.09.074>
53. Singh AK, Wagner AL, Joshi J, Carlson BF, Aneja S, Boulton ML. Application of the revised WHO causality assessment protocol for adverse events following immunization in India. *Vaccine* [Internet]. 2017;35(33):4197–202. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.06.027>
54. Singh AK, Wagner AL, Joshi J, Carlson BF, Aneja S, Boulton ML. Causality assessment of serious and severe adverse events following immunization in India: a 4-year practical experience. *Expert Rev Vaccines* [Internet]. 2018;17(6):555–62. Available from: <https://doi.org/10.1080/14760584.2018.1484285>
55. Stefanizzi P, De Nitto S, Patano F, Bianchi FP, Ferorelli D, Stella P, et al. Post-marketing surveillance of adverse events following measles, mumps, rubella and varicella (MMRV) vaccine: retrospective study in apulia region (ITALY), 2009–2017. *Hum Vaccines Immunother* [Internet]. 2020;16(8):1875–83. Available from: <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1704124>
56. Susanah S, Fadlyana E, Dhamayanti M, Tarigan R, Ariyanto EF, Pamela Y, et al. Temporal association between serious bleeding and immunization: Vitamin K deficiency as main causative factor. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):1–7.
57. Tafuri S, Fortunato F, Gallone MS, Stefanizzi P, Calabrese G, Boccalini S, et al. Systematic causality assessment of adverse events following HPV vaccines: Analysis of current data from Apulia region (Italy). *Vaccine* [Internet].



- 2018;36(8):1072–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.01.018>
58. Thoon KC, Soh SBL, Liew WK, Gunachandran A, Tan NWH, Chong CY, et al. Active surveillance of adverse events following childhood immunization in Singapore. *Vaccine* [Internet]. 2014;32(39):5000–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.07.020>
  59. Tozzi AE, Asturias EJ, Balakrishnan MR, Halsey NA, Law B, Zuber PLF. Assessment of causality of individual adverse events following immunization (AEFI): A WHO tool for global use. *Vaccine* [Internet]. 2013;31(44):5041–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.08.087>
  60. Elizabeth Williams, Nicola P Klein, Neal Halsey, Cornelia L Dekker, Roger P Baxter, Colin D Marchant, Philip S LaRussa, Robert C Sparks, Jerome I Tokars, Barbara A Pahud, Laurie Aukes, Kathleen Jakob, Silvia Coronel, Howard Choi, Barbara A Slade and KME. Overview of the Clinical Consult Case Review of Adverse Events Following Immunization: Clinical Immunization Safety Assessment Network (CISA) 2004-2009. *Vaccine*. 2011;29(40):6920–7.
  61. Williams, S. E., Pahud, B. A., Vellozzi, C., Donofrio, P. D., Dekker, C. L., Halsey, N., ... Edwards KM. Causality Assessment of Serious Neurologic Adverse Events Following 2009 H1N1 Vaccination. *Vaccine*. 2011;29(46):8302–8.
  62. Wu W, Liu D, Nuorti JP, Li K, Xu D, Ye J, et al. Deaths reported to national surveillance for adverse events following immunization in China, 2010–2015. *Vaccine* [Internet]. 2019;37(9):1182–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.01.009>
  63. Guide CI. Adverse events following immunization : Canadian Immunization Guide On this page Adverse Events Following Immunization ( AEFI ) definitions. 2019;1–5.
  64. Cruz Rodríguez E, Galindo Santana BM, Toledo Rodríguez G del P. Vigilancia de los eventos adversos atribuidos a la inmunización. *Rev Cubana Hig Epidemiol* [Internet]. 2018;56:1–23. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=144400304&lang=es&site=ehost-live>
  65. MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS CECMED -Republica de Cuba. RESOLUCIÓN No. 127 / 08 [Internet]. 2008. Available from: [https://www.bertelsmann-stiftung.de/fileadmin/files/BSt/Publikationen/GrauePublikationen/MT\\_Globalization\\_Report\\_2018.pdf%0Ahttp://eprints.lse.ac.uk/43447/1/India\\_globalisation%2C\\_society\\_and\\_inequalities%28Isero%29.pdf%0Ahttps://www.quora.com/What-is-the](https://www.bertelsmann-stiftung.de/fileadmin/files/BSt/Publikationen/GrauePublikationen/MT_Globalization_Report_2018.pdf%0Ahttp://eprints.lse.ac.uk/43447/1/India_globalisation%2C_society_and_inequalities%28Isero%29.pdf%0Ahttps://www.quora.com/What-is-the)
  66. Abd AK, Kadhim DJ, Younus MM. Assessment of causality, severity and seriousness of adverse event following immunization in Iraq: A retrospective study based on Iraqi pharmacovigilance database. *Iraqi J Pharm Sci*. 2019;28(2):142–50.
  67. Sarmiento JD, Villada F, Orrego JC, Franco JL, Trujillo-Vargas CM. Adverse events following immunization in patients with primary immunodeficiencies.



- Vaccine [Internet]. 2016;34(13):1611–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.01.047>
68. Deeks SL, Clark M, Scheifele DW, Law BJ, Dawar M, Ahmadipour N, et al. Serious adverse events associated with Bacille Calmette-Guérin vaccine in Canada. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(6):538–41.
  69. Deoja G, Shanmuganathan P, Kumarappan M. Safety surveillance and causality assessment of adverse event following immunization in children - A vaccine vigilance study. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*. 2018;8(9):1209.
  70. MacDonald NE, Guichard S, Amarasinghe A, Balakrishnan MR, Rahman S, Islam S, et al. Strengthening of causality assessment of adverse events following immunization in the WHO South East Asia and Western Pacific regions: Lessons from the 2014 SEAR inter-country workshop. *Vaccine*. 2015;33(48):6902–7.
  71. MacDonald NE, Law BJ. Canada's eight-component vaccine safety system: A primer for health care workers. *Paediatr Child Heal*. 2017;22(4):e13–6.
  72. Pellegrino P, Perrone V, Pozzi M, Carnovale C, Perrotta C, Clementi E, et al. The epidemiological profile of ASIA syndrome after HPV vaccination: an evaluation based on the Vaccine Adverse Event Reporting Systems. *Immunol Res*. 2014;61(1–2):90–6.
  73. Rosenberg M, Sparks R, McMahon A, Iskander J, Campbell JD, Edwards KM. Serious adverse events rarely reported after trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) in children 6-23 months of age. *Vaccine*. 2009;27(32):4278–83.
  74. Sanchayan K, Fernandopulle R, Amarasinghe A, Thiyahiny SN, Sri Ranganathan S. Safety of live attenuated Japanese encephalitis vaccine given at the age of 9 months in National Immunisation Programme of Sri Lanka. *Ceylon Med J*. 2016;61(3):99–105.



## 8 Anexos

### Anexo 1. Bitácoras de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline y Embase
Plataforma	OVID
Fecha de búsqueda	29 de diciembre de 2020
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 adverse event following immunization.ti,ab. (172)</li> <li>2 AEFI.ti,ab. (773)</li> <li>3 Vaccine product-related reaction.ti,ab. (1)</li> <li>4 Vaccine quality defect-related reaction.ti,ab. (0)</li> <li>5 Immunization error-related reaction.ti,ab. (0)</li> <li>6 Immunization anxiety-related reaction.ti,ab. (3)</li> <li>7 evento supuestamente atribuido a la vacunacion o inmunizacion.ti,ab. (0)</li> <li>8 ESAVI.ti,ab. (9)</li> <li>9 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 (844)</li> <li>10 exp vaccination/ (257639)</li> <li>11 exp immunization/ (465313)</li> <li>12 Vaccination\$.ti,ab. (285709)</li> <li>13 (Active adj5 Immunization\$.ti,ab. (8572)</li> <li>14 10 or 11 or 12 or 13 (570260)</li> <li>15 exp "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"/ (661887)</li> <li>16 (Drug adj5 Related adj5 Side adj5 Effects).ti,ab. (2117)</li> <li>17 (Drug adj5 Side adj5 Effect).ti,ab. (3142)</li> <li>18 (Adverse adj5 Reaction\$.ti,ab. (126911)</li> <li>19 (Adverse adj5 Drug adj5 Reaction\$.ti,ab. (42908)</li> <li>20 (Drug adj5 Reaction\$ adj5 Adverse).ti,ab. (42873)</li> <li>21 (Adverse adj5 Drug adj5 Event\$.ti,ab. (25215)</li> <li>22 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 (763945)</li> <li>23 14 and 22 (20266)</li> <li>24 9 or 23 (20760)</li> <li>25 exp causality/ (862643)</li> <li>26 (Causality adj5 assessment).ti,ab. (3104)</li> <li>27 Causalities.ti,ab. (771)</li> <li>28 Causation\$.ti,ab. (26090)</li> <li>29 25 or 26 or 27 or 28 (889810)</li> <li>30 24 and 29 (258)</li> <li>31 remove duplicates from 30 (222)</li> </ol>
Referencias identificadas	222

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Lilacs
Plataforma	BVA – interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	12 de enero de 2021
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	(adverse event following immunization) OR AEFI OR ESAVI



	[Words]
Referencias identificadas	23

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane Database of Systematic Reviews y Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL
Plataforma	-
Fecha de búsqueda	30 de diciembre de 2020
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	<p>#1 ((adverse event following immunization)):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 3482</p> <p>#2 AEFI:ti,ab,kw 31</p> <p>#3 (Vaccine product-related reaction):ti,ab,kw 2</p> <p>#4 (Vaccine quality defect-related reaction):ti,ab,kw 0</p> <p>#5 (Immunization error-related reaction):ti,ab,kw 0</p> <p>#6 (Immunization anxiety-related reaction):ti,ab,kw 0</p> <p>#7 (evento supuestamente atribuido a la vacunación o inmunización):ti,ab,kw 0</p> <p>#8 ESAVI:ti,ab,kw 2</p> <p>#9 {OR #1-#8} 3495</p> <p>#10 MeSH descriptor: [Vaccines] explode all trees 12953</p> <p>#11 MeSH descriptor: [Immunity] explode all trees 3375</p> <p>#12 (Vaccination\$):ti,ab,kw 14630</p> <p>#13 ((Active Immunization\$)):ti,ab,kw 774</p> <p>#14 {OR #9-#13} 24601</p> <p>#15 MeSH descriptor: [Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions] explode all trees 3611</p> <p>#16 ((Drug Related Side Effects)):ti,ab,kw 13397</p> <p>#17 ((Drug Side Effects)):ti,ab,kw 75148</p> <p>#18 ((Adverse reaction\$)):ti,ab,kw 65598</p> <p>#19 ((Adverse Drug Reaction\$)):ti,ab,kw 62334</p> <p>#20 (Drug Reaction\$ Adverse):ti,ab,kw 62334</p> <p>#21 (Adverse Drug Event\$):ti,ab,kw 24074</p> <p>#22 {OR #15-#21} 130759</p> <p>#23 #14 AND #22 3681</p> <p>#24 #9 OR #23 5721</p> <p>#25 MeSH descriptor: [Causality] explode all trees 24689</p> <p>#26 (Causality assessment):ti,ab,kw 421</p> <p>#27 ("causalities"):ti,ab,kw 15</p> <p>#28 (Causation\$):ti,ab,kw 357</p> <p>#29 {OR #25-#28} 25347</p> <p>#30 #24 AND #29 41</p>
Referencias identificadas	41 (unicamente en CENTRAL)

## Búsqueda de evidencia en otras fuentes



Fecha de búsqueda	Agencia u organismo	Estrategia	Resultados identificados
7 de enero de 2021	OMS	site:who.int vaccine + (causality OR AEFI)	100
8 de enero de 2021	TGA	vaccine OR vaccination AND AEFI	59
7 de enero de 2021	MHRA	site:gov.uk ((adverse event following immunization) OR AEFI OR ESAVI) AND (Causality assessment)	17
7 de enero de 2021	FDA	site:fda.gov ((adverse event following immunization) OR AEFI OR ESAVI) AND (Causality assessment)	26
7 de enero de 2021	EMA	site:https://www.ema.europa.eu/en ((adverse event following immunization) OR AEFI OR ESAVI) AND (Causality assessment)	13
7 de enero de 2021	CDC	Matching adverse event following immunization Include any Causality	52
7 de enero de 2021	PAHO	site:paho.org (vaccine OR vaccination) + (causality OR AEFI)	50
7 de enero de 2021	NICE	vaccine OR vaccination + AEFI	51
7 de enero de 2021	Ministerio de salud de Colombia	site:minsalud.gov.co vacuna + esavi + causalidad	50
7 de enero de 2021	ICH	site:ich.org vaccine	41
8 de enero de 2021	ANVISA	AEFI	50
8 de enero de 2021	Health Canada	vaccine OR vaccination + AEFI	50
8 de enero de 2021	COFEPRIS	ESAVI	50

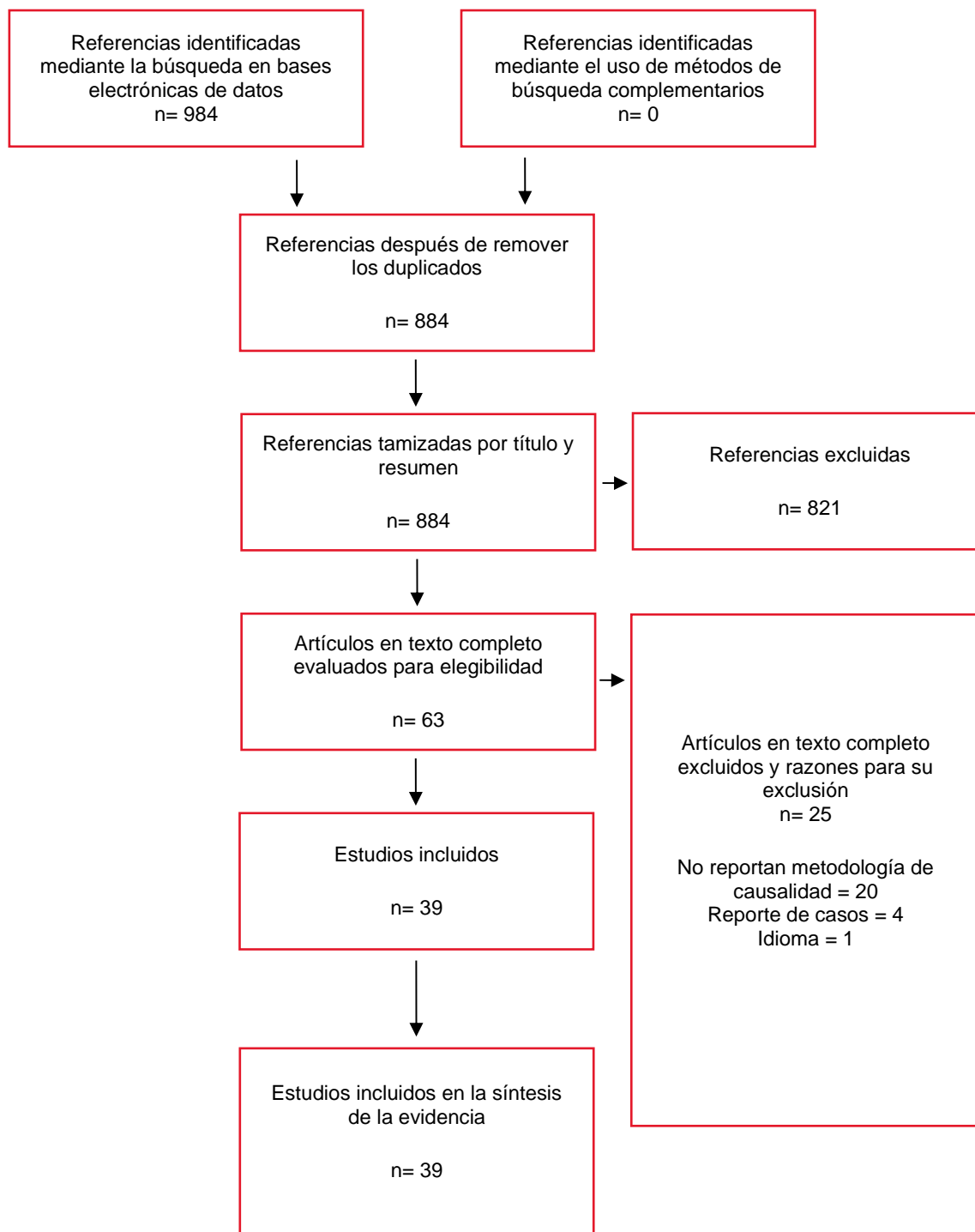


Fecha de búsqueda	Agencia u organismo	Estrategia	Resultados identificados
8 de enero de 2021	ANMAT	ESAVI	2
5 de enero de 2021	Google academic	((adverse event following immunization) OR AEFI OR (evento supuestamente atribuido a la vacunación o inmunización) OR ESAVI) AND (Causality assessment)	51

Fuente: elaboración propia de los autores



## Anexo 2. Diagrama PRISMA







### Anexo 3. Lista de artículos incluidos

Autor	Año	Título
Matthew Z Dudley, et al	2016	The state of vaccine safety science: systematic reviews of the evidence
Michael S. Gold, et al	2015	An approach to death as an adverse event following immunization
Ashish Gupta, et al	2017	Patterns of Adverse Events Following Childhood Vaccination
Halsey NA, et al	2012	Algorithm to assess causality after individual adverse events following immunizations
Alina Isai, et al	2012	Autoimmune disorders after immunisation with Influenza A/H1N1 vaccines with and without adjuvant: EudraVigilance data and literature review
N. Khetsuriani, et al	2012	Impact of unfounded vaccine safety concerns on the nationwide measles–rubella immunization campaign, Georgia, 2008
Lee H, et al	2020	Causality Assessment Guidelines for Adverse Events Following Immunization with a Focus on Guillain–Barré Syndrome
Lombardi N, et al	2019	Vaccines Safety in Children and in General Population: A Pharmacovigilance Study on Adverse Events Following Anti-Infective Vaccination in Italy
Loughlin AM, et al	2012	Causality assessment of adverse events reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)
Singh et al	2017	Application of the revised WHO causality assessment protocol for adverse events following immunization in India
Singh et al	2018	Causality assessment of serious and severe adverse events following immunization in India: a 4-year practical experience
Stefanizz et al	2020	Post-marketing surveillance of adverse events following measles, mumps, rubella and varicella (MMRV) vaccine: retrospective study in apulia region (ITALY), 2009-2017
Susanah et al	2020	Temporal association between serious bleeding and immunization: vitamin K deficiency as main causative factor
Tafari et al	2017	Systematic causality assessment of adverse events following HPV vaccines: Analysis of current data from Apulia region (Italy)
Thoon et al	2014	Active surveillance of adverse events following childhood immunization in Singapore
Tozzi et al	2012	Assessment of causality of individual adverse events following immunization (AEFI): A WHO tool for global use
Williams et al	2011	Overview of the Clinical Consult Case Review of Adverse Events Following Immunization: Clinical Immunization Safety Assessment Network (CISA) 2004-2009
Williams et al	2011	Causality Assessment of Serious Neurologic Adverse Events Following 2009 H1N1 Vaccination
Wu et al	2019	Deaths reported to national surveillance for adverse events following immunization in China, 2010–2015
Goverment of Canada	2019	Adverse events following immunization: Canadian Immunization Guide
Cruz et al	2018	Vigilancia de los eventos adversos atribuidos a la inmunización



Autor	Año	Título
OMS	2018	Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification second edition, 2019 update.
Andrus et al - PAHO	2006	Recent Advances in Immunization, Second Edition. Chapter: Vaccination Safety
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS - CECMED	2008	Resolución 127/08 - "Directrices para la Investigación de los Eventos Adversos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI)"
Abd et al	2019	Assessment of Causality, Severity and Seriousness of Adverse Event Following Immunization in Iraq: A Retrospective Study Based on Iraqi
Juan David Sarmiento, et al	2016	Adverse events following immunization in patients with primary immunodeficiencies
Cashma et al	2000	Monitoring signals for vaccine safety: the assessment of individual adverse event reports by an expert advisory committee
Chapman et al	2008	A Process for Sentinel Case Review to Assess Causal Relationships between Smallpox Vaccination and Adverse Outcomes, 2003–2004
Deeks et al	2005	Serious Adverse Events Associated with Bacille Calmette-Guérin Vaccine in Canada
Deoja et al	2018	Safety surveillance and causality assessment of adverse event following immunization in children - A vaccine vigilance study
MacDonald et al	2020	Lessons on causality assessment and communications from the 2019 South-East Asia Regional (SEAR) workshop on inter-country expert review of selected Adverse Events Following Immunization (AEFI) cases
MacDonald et al	2015	Strengthening of causality assessment of adverse events following immunization in the WHO South East Asia and Western Pacific regions: Lessons from the 2014 SEAR inter-country workshop
MacDonald et al	2017	Canada's eight-component vaccine safety system: A primer for health care workers
Oosterhuis et al	2018	A tailor-made approach for causality assessment for ADR reports on drugs and vaccines
Pellegrino et al	2014	The epidemiological profile of ASIA syndrome after HPV vaccination: an evaluation based on the Vaccine Adverse Event Reporting Systems
Puliyel et al	2018	Revised World Health Organization (WHO)'s causality assessment of adverse events following immunization—a critique [version 2; referees: 2 approved]
A.M.Ropero-Álvarez. et al	2014	Events supposedly attributable to vaccination or immunization during pandemic influenza A (H1N1) vaccination campaigns in Latin America and the Caribbean
Melissa Rosenberga.	2009	Serious adverse events rarely reported after trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) in children 6–23 months of age
K Sanchayan.	2016	Safety of live attenuated Japanese encephalitis vaccine given at the age of 9 months in National Immunization Programme of Sri Lanka

Fuente: elaboración propia de los autores



#### Anexo 4. Lista de artículos excluidos y las causas de exclusión

Autor	Año	Título	Razón de exclusión
Alberta Di Pasquale a, Paolo Bonanni, Nathalie Garçon, Lawrence R. Stanberry, Mostafa El-Hodhod, Fernanda Tavares Da Silva Christina E. Hoeve, Kartini Gadroen, Marcel S.G. Kwa, Anja van Haren, Miriam C.J.M. Sturkenboom, Sabine M.J.M. Straus Jyoti Joshi, Manoja Kumar Das, Deepak Polpakara, Satinder Aneja, Mahesh Agarwal, Narendra Kumar Arora.	2016	Vaccine safety evaluation: Practical aspects in assessing benefits and risks	Estudio que se enfoca en la descripción de las agencias reguladoras de seguridad en vacunación y en otros aspectos logísticos sin describir una metodología de evaluación de causalidad.
	2019	Fatal outcomes following immunization errors as reported to the EudraVigilance: A case series	Tipo de estudio: Reporte de casos
	2017	Vaccine Safety and Surveillance for Adverse Events Following Immunization (AEFI) in India	Tipo de estudio
Shaw	2017	Arm Paralysis After Routine Childhood Vaccinations: Application of Advanced Molecular Methods to the Causality Assessment of an Adverse Event After Immunization	Reporte de caso
Tasher	2016	Causality Assessment of Serious Neurologic Adverse Events Following the bOPV National Vaccination Campaign in Israel	Reporte de serie de casos
Voysey	2015	Factors affecting the causality assessment of adverse events following immunisation in paediatric clinical trials: An online survey	Evaluó la consistencia de la evaluación de causalidad de ESAVI entre profesionales con experiencia en ensayos clínicos de vacunas. No explica metodología de causalidad
Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde	2020	Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação	Idioma: Portugués. Sin embargo, la metodología planteada es la de la OMS
PAHO-CDC		Chapter 4. Vaccine Safety	Menciona algunas definiciones y criterios para el proceso de evaluación de causalidad, sin embargo, no es clara la metodología utilizada
Abd	2019	Assessment of Causality, Severity and Seriousness of Adverse Event Following Immunization in Iraq: A Retrospective Study Based on Iraqi	No explica una metodología usada para causalidad



Autor	Año	Título	Razón de exclusión
Francisco de P. Miranda, Merced Gómez, Álvaro Obregón	2014	Manual de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización	Guía de práctica que define el sistema de seguridad de inmunización mexicano.
Belkys María Galindo Santana, Otto Reinaldo Peláez Sánchez, Miguel Angel Galindo Sardiña	2011	Vigilancia activa de eventos adversos a la vacuna Pandemrix para prevenir la influenza AH1N1 en Cuba	No describe la metodología usada para evaluar causalidad
Belkys M. Galindo, Damarys Concepción, Miguel A. Galindo, Antonio Pérez, Jesús Saiz	2012	Vaccine-Related Adverse Events in Cuban Children, 1999–2008	No describe la metodología usada para evaluar causalidad
Organización Panamericana de la Salud	2010	Vigilancia de los Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI) de la vacuna contra la influenza pandémica (H1N1) 2009 y prevención de crisis – Guía práctica	No describe la metodología usada para evaluar causalidad
Adiela Saldaña, María Rodríguez, Juan Roldán, Carmen Lobos, Cecilia González, Marcela Avendaño, Rodolfo Villenac, Marcela González, Rodrigo Vásquez de Kartzow, Nahum Vergara	2020	Farmacovigilancia de vacunas y su aplicación en Chile	Describe la operatividad del sistema de farmacovigilancia en Chile, en lo que refiere a la farmacovigilancia de vacuna. No obstante, no describe la metodología usada para evaluar la causalidad
Álvaro Whittombury, María Ticona	2009	Eventos Supuestamente Atribuidos a Vacunación o Inmunización (ESAVI)	No describe la metodología usada para evaluar causalidad
Alicino	2015	Routine surveillance of adverse events following immunization as an important tool to monitor vaccine safety	No describe la metodología usada para evaluar causalidad Este artículo es un resumen de la experiencia de dos años de vigilancia rutinaria de AEFI y los principales resultados obtenidos tras la implementación de estrategias para mejorar la vigilancia en la Región de Liguria Italia. El artículo informa que para el análisis de la causalidad uso la metodología de la OMS y describe cual fue la causa de los casos reportados. En conclusión no explica ninguna metodología.



Autor	Año	Título	Razón de exclusión
Amin	2018	An analysis of adverse drug reactions in extremes of age group at tertiary care teaching hospital	<p>No describe la metodología usada para evaluar causalidad</p> <p>Este estudio descriptivo busca analizar el espectro clínico, gravedad, resultado, causalidad, gravedad y prevenibilidad de Reacciones adversas a medicamentos RAM en pacientes geriátricos y pediátricos, de 3690 RAM revisadas solo 7 eran relacionadas con la vacunación y no describe una metodología particular para analizar esta causalidad</p>
Barker	2014	Pandemic influenza A H1N1 vaccines and narcolepsy: vaccine safety surveillance in action	<p>No describe la metodología usada para evaluar causalidad</p> <p>Este artículo narra como se reporto y vigilo asociación de narcolepsia con inmunización con el H1N1-Vacuna pandémica AS03-P, no describe metodología de análisis causal</p>
Bellavite 2_2020	2020	Causality assessment of adverse events following immunization: the problem of multifactorial pathology [version 2; peer review: 3 approved, 1 approved with reservations]	<p>No describe la metodología usada para evaluar causalidad</p> <p>Artículo de opinión que describe: La complejidad y variedad de reacciones adversas a las vacunas, desde la perspectiva de patología e inmunopatología. La consideración de mecanismos de acción de las vacunas, que está conectado a la posibilidad de que una respuesta al estrés pueda ser excesiva o distorsionada, en algunos casos, sugiere que la metodología de la OMS para evaluación de la causalidad es inadecuado para tratar esta complejidad ya que los rígidos criterios de exclusión que se dan en algunos pasos del algoritmo (como "otra causa" de AEFI en el paso I y la evidencia negativa en la literatura) puede ser una fuente de errores, o al menos de interpretaciones cuestionables, especialmente cuando la situación clínica o la autopsia no son claros y decisivos.</p> <p>También considera error de evaluación considerar como "La causa" de AEFI cualquier patología que pueda estar presente en el momento de la vacunación, sin considerar la posible interacción entre esta patología y el efecto de la vacuna como posible causa contribuyente. No describe alguna metodología de análisis solo hace una reflexión.</p>



Autor	Año	Título	Razón de exclusión
Bellavite	2020	Adverse events following measles-mumps-rubella-varicella vaccine: an independent perspective on Italian pharmacovigilance data [version 1; peer review: 2 approved]	No describe la metodología usada para evaluar causalidad Los autores han aplicado los criterios de causalidad de la OMS, pero la publicación no tiene por objetivo explicar la metodología usada de causalidad, solo reporta los resultados y critican un informe anterior de subregistro, exclusión subjetiva de los eventos del Día 1, y proporciona cuatro ejemplos de arbitrariedad o exclusión subjetiva de casos específicos que bajo criterios más objetivos cumplen los criterios de evidencia en apoyo de la causalidad.
Chasma	2000	Monitoring signals for vaccine safety: the assessment of individual adverse event reports by an expert advisory committee	Es el mismo de Collet 2000, el cual si se incluyó, este sería duplicado
De Alwis 2014	2014	A cohort event monitoring to determine the adverse events following administration of mouse brain derived, inactivated Japanese Encephalitis vaccine in an endemic district in Sri Lanka	No describe la metodología usada para evaluar causalidad su objetivo es describir la incidencia de AEFI general y la incidencia y perfil de AEFI, que se cree que está relacionado causalmente con la administración de la vacuna inactivada contra la encefalitis japonesa derivada del cerebro de ratón, indica que uso la metodología de la OMS y presenta los resultados
Mascolo	2017	Can causality assessment fulfill the new European definition of adverse drug reaction? A review of methods used in spontaneous reporting.	Aunque mencionan 22 algoritmos de evaluación de causalidad, esta revisión se enfocan en métodos para la evaluación de causalidad de reacciones adversas a los medicamentos y no es específica para eventos que siguen a la inmunización.
Ouandaogo	2012	Adverse events following immunization during mass vaccination campaigns at first introduction of a meningococcal A conjugate vaccine in Burkina Faso, 2010	Si bien describe los resultados de la vigilancia de AEFI durante las fases A y B de la introducción de la MenAfriVac en Burkina Faso y hace una clasificación de los eventos, no presenta la metodología usada para hacer la evaluación de causalidad y por lo tanto la forma en que realizaron dicha clasificación.
Panozzo	2019	Arthritis and arthralgia as an adverse event following immunization: A systematic literature review	No describe la metodología usada para evaluar causalidad su objetivo es una revisión sistemática de estudios que hayan analizado la artritis o artralgia posterior a la vacunación.

Fuente: elaboración propia de los autores



## Anexo 5. Matriz de extracción de datos

Autor y año (Ref)	Título	País	Objetivo	Tipo de estudio	Metodología de causalidad	Resumen de metodología	Requisitos para evaluación de causalidad	Fuente de financiamiento del estudio
Matthew Z Dudley, Neal A Halsey, Saad B Omer, Walter A Orenstein, Sean T O'Leary, Rupali J Limaye, Daniel A Salmon. 2016 (45)	The state of vaccine safety science: systematic reviews of the evidence	Estados Unidos	Evaluar las posibles asociaciones causales de eventos adversos después de la vacunación (AEFI) compilada en el informe de 2012 del Instituto de Medicina y el informe de 2014 de la Agencia para la Investigación y la Calidad de la Atención Médica. Presentar conclusiones de causalidad precisas, concisas y útiles para una lista completa de AEFI basada en un examen sistemático objetivo y exhaustivo de la evidencia científica actual.	Revisión sistemática	OMS		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se utilizaron las conclusiones de causalidad presentadas en el IOM y en los informes de la AHRQ para asignar evaluaciones de causalidad actualizadas</li> <li>- Se usaron categorías estandarizadas de conclusiones de causalidad diseñadas específicamente para la revisión, usando las recomendaciones de la OMS y basados en los reportes del IOM</li> </ul>	Financiado parcialmente por el Instituto Nacional de Salud (Grant R01AI110482)
Michael S. Gold, Madhava Ram Balakrishnan, Ananda Amarasinghe, Noni E. MacDonald. 2015 (46)	An approach to death as an adverse event following immunization	Australia, Suiza, Sri Lanka, Canadá	El propósito de esta revisión es aplicar la metodología de causalidad de la OMS a la muerte cuando se informa como un AEFI.	Revisión	OMS		<ul style="list-style-type: none"> <li>- La muerte es un resultado y no un diagnóstico (o definición de caso), un caso no será elegible para la clasificación, a menos que haya suficiente información clínica</li> </ul>	Sin información



Autor y año (Ref)	Título	País	Objetivo	Tipo de estudio	Metodología de causali- dad	Resumen de metodo- logía	Requisitos para evaluación de causalidad	Fuente de fi- nanciamiento del estudio
Ashish Gupta, Savita Verma. 2017 (47)	Patterns of Adverse Events Following Childhood Vaccination	India	Verificar el perfil de seguridad de las va- cunas que se inclu- yen comúnmente en el Programa de inmu- nización Universal de la India (UIPI)	Corte transversal	OMS		de la cual se pueda derivar la posible o proba- ble causa subya- cente de la muerte. Por esta causa se re- quiere una eva- luación exhaus- tiva de la historia clínica	
							No descrito	Sin financia- miento externo
Halsey NA, Ed- wards KM, Dek- ker CL, Klein NP, Baxter R, La- russa P, Marchant C, Slade B, Vellozzi C 2012 (16)	Algorithm to assess causality after individ- ual adverse events fol- lowing immunizations	Estados Unidos	Evaluar la causalidad en pacientes indivi- duales para desarro- llar un algoritmo pre- dictivo generalizable	Estudio descriptivo	Desarrollo de su propio al- goritmo	- Se usaron criterios establecidos para la evaluación de la cau- salidad aplicados a pa- cientes individuales para desarrollar un al- goritmo predictivo ge- neralizabile -Se revisó para adap- tarse a los matices en- contrados en el pro- ceso de evaluación del AEFI. -Se usaron términos de clasificación basados		Financiado a tra- vés de un sub- contrato con America's Health Insurance Plans (AHIP) bajo el contrato 200- 2002-00732 del Centro para el Control y la Pre- vención de En- fermedades (CDC)





Autor y año (Ref)	Título	País	Objetivo	Tipo de estudio	Metodología de causali- dad	Resumen de metodo- logía	Requisitos para evaluación de causalidad	Fuente de fi- nanciamiento del estudio
Alina Isai, Julie Durand, Steven Le Meur, Ana Hidalgo-Simon, Xavier Kurz. 2012 (48)	Autoimmune disorders after immunisation with Influenza A/H1N1 vaccines with and without adjuvant: EudraVigilance data and literature review	Reino Unido	Analizar el perfil de trastornos autoinmunes notificados a la base de datos EudraVigilance como sospechas de reacciones adversas (RAM) tras la administración de vacunas A / H1N1 y estimar las tasas de notificación de vacunas con y sin adyuvante. También se presenta una revisión de la literatura publicada con respecto a los trastornos autoinmunes notificados en asociación con las vacunas contra la influenza A / H1N1 adyuvadas y no adyuvadas	Revisión de la literatura	OMS	en la OMS: Consistente, inconsistente e indeterminado.	-La evaluación causal de la OMS y la evaluación de los criterios de Brighton fueron realizadas por el mismo investigador	Sin información



Autor y año (Ref)	Título	País	Objetivo	Tipo de estudio	Metodología de causali- dad	Resumen de metodo- logía	Requisitos para evaluación de causalidad	Fuente de fi- nanciamiento del estudio
N. Khetsuriani, P. Imnadze, L. Baidoshvili, L. Jabinidze, N. Tatishili, G. Kurtsikashvili, T. Lezhava, E. Laurent, R. Martin. 2012 (49)	Impact of unfounded vaccine safety concerns on the nationwide measles–rubella immunization campaign, Georgia, 2008	Estados Unidos	Revisar los eventos adversos asociados con una campaña de vacunación de 2018 y evaluar las estrategias de comunicación de riesgos para abordar las preocupaciones percibidas sobre la seguridad de las vacunas	Corte transversal	OMS		No descrito	
Lee H, Kang HY, Cho S, Park S, Kim AY, Jung SY, Seong BL, Lee YM 2020 (50)	Causality Assessment Guidelines for Adverse Events Following Immunization with a Focus on Guillain–Barré Syndrome	Estados Unidos y Corea	Traducir y adaptar la guía de la OMS al contexto coreano y con énfasis en el síndrome de Guillain Barré	Estudio descriptivo	Adaptación de la guía OMS		-Se tradujo y adaptó al contexto de Corea la estructura de la guía OMS y luego agregaron contenidos relacionados el síndrome de Guillain Barré (GBS). -La directriz específica de GBS consta de cuatro pasos: determinación de casos de, lista de verificación, un algoritmo y clasificación final.	Sin información



Autor y año (Ref)	Título	País	Objetivo	Tipo de estudio	Metodología de causalidad	Resumen de metodología	Requisitos para evaluación de causalidad	Fuente de financiamiento del estudio
Lombardi N, Crescioli G, Bettiol A, Tuccori M, Rossi M, Bonaiuti R, Ravaldi C, Levi M, Mugelli A, Ricci S, Lippi F, Azzari C, Bonanni P, Vannacci A. 2019 (51)	Vaccines Safety in Children and in General Population: A Pharmacovigilance Study on Adverse Events Following Anti-Infective Vaccination in Italy	Italia	Caracterizar los AEFI en la población general (todos los grupos de edad), en términos de frecuencia, prevenibilidad y gravedad, y definir predictores de su gravedad en niños.	Estudio descriptivo	OMS		-Las evaluaciones de la metodología de causalidad de la OMS fueron realizadas por un equipo multidisciplinario compuesto por expertos en farmacología clínica, inmunología, epidemiología y pediatría. -El mismo equipo revisó los datos sobre medicamentos concomitantes y analizó las interacciones vacuna-vacuna (VVI), vacuna-fármaco (VDI) y fármaco-fármaco (DDI)	Financiado por una beca de investigación de la AIFA (Agencia Italiana de Medicamentos), Roma, Italia, resolución del condado de Toscana DGRT 790/2016
Loughlin AM, Marchant CD, Adams W, Barnett E, Baxter R, Black S, Casey C, Dekker C, Edwards KM, Klein J, Klein NP, LaRussa P, Sparks R, Jakob K. 2012	Causality assessment of adverse events reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)	Estados Unidos	Determinar si las relaciones causales entre la vacuna y el AEFI informado al VAERS podrían evaluarse mediante una revisión de expertos.		OMS		-Cada informe de AEFI se asignó a cinco revisores. -Los revisores completaron su evaluación de causalidad de forma independiente.	Financiado por el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (contrato 200-2002-00732) a través de los



Autor y año (Ref)	Título	País	Objetivo	Tipo de estudio	Metodología de causali- dad	Resumen de metodo- logía	Requisitos para evaluación de causalidad	Fuente de fi- nanciamiento del estudio
(52)								Planes de Se- guro Médico de Estados Unidos
Singh 2017 (53)	Application of the revised WHO causality assessment protocol for adverse events following immunization in India	India	Describir la aplicación del protocolo revisado de Evaluación de causalidad en la India y caracterizar los AEFI que se sometieron a una revisión basada en el protocolo.	Estudio descriptivo	OMS		Elegibilidad de los eventos serios a evaluar: eventos con información completa y detallada Revisión por comité de expertos entrenados: pediatras, salubristas, QF, microbiólogos, etc Definición de caso de ESAVI de acuerdo con la colaboración Brighton	Sin información
Singh 2018 (54)	Causality assessment of serious and severe adverse events following immunization in India: a 4-year practical experience	India	Describir el número y los tipos de AEFI notificados en la India de 2012 a 2016, y caracterizar los eventos adversos, incluida la mortalidad, por causalidad, según lo determine el Comité Nacional de AEFI de la India utilizando las directrices del protocolo de evaluación de causalidad de la OMS.	Estudio descriptivo	OMS			Las siguientes instituciones contribuyeron con fondos para los salarios: Universidad de Michigan, Beca postdoctoral de resultados de salud de la Fundación PhRMA, Proyecto de la unidad de apoyo técnico de inmunización financiado por BMGF



Autor y año (Ref)	Título	País	Objetivo	Tipo de estudio	Metodología de causali- dad	Resumen de metodo- logía	Requisitos para evaluación de causalidad	Fuente de fi- nanciamiento del estudio
Stefanizz 2020 (55)	Post-marketing surveillance of adverse events following measles, mumps, rubella and varicella (MMRV) vaccine: retrospective study in apulia region (ITALY), 2009-2017	Italia	Presentar los AEFIS presentados posterior a vacunación contra sarampión, paperas, rubéola y varicela en Puglia en 2009/2017.	Estudio descriptivo	OMS		Evaluación de causalidad a eventos serios Evaluación de causalidad en duplicado por dos médicos expertos en vacunación, conflicto resuelto por tercer revisor.	(colaboración MoHFW y PHFI) y Lady Hardinge Medical College.  Sin información
Susanah 2020 (56)	Temporal association between serious bleeding and immunization: vitamin K deficiency as main causative factor	Indonesia	Análisis de casos de AEFI, en particular síntomas hemorrágicos, que ocurrieron después de la inmunización.	Estudio de corte transversal	OMS			Sin financiamiento externo
Tafari 2017 (57)	Systematic causality assessment of adverse events following HPV vaccines: Analysis of current data from Apulia region (Italy)	Italia	Experimentar, en el entorno italiano, el uso sistemático del algoritmo de evaluación de la causalidad para evaluar los eventos adversos posteriores a las vacunas contra el VPH (virus del papiloma humano).	Estudio descriptivo	OMS		Evaluación de causalidad a eventos serios Evaluación de causalidad en duplicado por dos médicos expertos en salud pública, conflicto resuelto por tercer revisor.	Sin información



Autor y año (Ref)	Título	País	Objetivo	Tipo de estudio	Metodología de causali- dad	Resumen de metodo- logía	Requisitos para evaluación de causalidad	Fuente de fi- nanciamiento del estudio
Thoon 2014 (58)	Active surveillance of adverse events follo- wing childhood immuni- zation in Singapore	Singapur	Describir la metodo- logía de un sistema de vigilancia activo de AEFI basado en un hospital que moni- torea las vacunas in- fantiles en Singapur, e informar sus prime- ros hallazgos	Estudio descriptivo	Causalidad del Centro de Monitoreo de Uppsala	Evaluación de causali- dad de eventos adver- sos en general no utili- zan metodología espe- cial para vacunación. Utilizan las categori- zan: posibles, proba- bles, ciertos o improba- bles/no relacionados usuales de Uppsala.		Parcialmente fi- nanciado por una subvención del Ministerio de Salud de Singa- pur, que fue ad- ministrada por la Autoridad de Ciencias de la Salud de Singa- pur.
Tozzi 2012 (59)	Assessment of causa- lity of individual ad- verse events followin- g immunization (AEFI): A WHO tool for global use	Institución Italiana, OMS, Insti- tuto de Se- guridad de Vacunas de Estados Unidos, agencia de salud pú- blica de Canada	Describir una nueva herramienta sencilla y flexible basada en la clasificación revi- sada de la OMS y el algoritmo del pro- yecto "Evaluación clí- nica de la seguridad de la inmunización" (CISA por sus inicia- les en inglés - Ref:Halsey 2012), que incluye un pro- ceso para respaldar la evaluación de la causalidad de los ESAVI		OMS	Descripción de los componentes de la he- rramienta de evalua- ción de causalidad desarrollada, con base en la metodología pro- puesta por la OMS.		Sin información



Autor y año (Ref)	Título	País	Objetivo	Tipo de estudio	Metodología de causalidad	Resumen de metodología	Requisitos para evaluación de causalidad	Fuente de financiamiento del estudio
Williams 2011 (60)	Overview of the Clinical Consult Case Review of Adverse Events Following Immunization: Clinical Immunization Safety Assessment Network (CISA) 2004-2009	Estados Unidos	Describir el alcance de los casos de ESAVI revisados, el proceso de determinación de la causalidad y explorar la utilidad de este servicio para los proveedores de atención médica	Estudio descriptivo	Criterios modificados de la OMS	Uso de los criterios de la OMS modificados de acuerdo a la publicación de Collet et al 2000. Estos criterios empleados para categorizar los ESAVI son: Definitivo, probable, posible, improbable, no relacionado; mientras que los criterios originales de la OMS son: muy probable o comprobado, probable, posible, improbable y no relacionado. La definición de cada uno de ellos presenta una descripción más detallada en los criterios modificados		Apoyado por la red Clinical Immunization and Safety Assessment (CISA) a través de un subcontrato con America's Health Insurance Plans (AHIP) bajo el contrato 200-2002-00732 del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC)
Williams 2011 (61)	Causality Assessment of Serious Neurologic Adverse Events Following 2009 H1N1 Vaccination	Estados Unidos	Evaluar la causalidad de los casos de eventos adversos neurológicos graves después de la vacunación contra la gripe H1N1 según los criterios modificados de la OMS.	Estudio descriptivo	Criterios modificados de la OMS	Uso de los criterios de la OMS modificados de acuerdo a la publicación de Collet et al 2000. Estos criterios empleados para categorizar los ESAVI son: Definitivo, probable, posible, improbable, no relacionado; mientras que los criterios originales de la OMS son: muy probable o comprobado, probable, posible, improbable y no		Apoyado por la red Clinical Immunization and Safety Assessment (CISA) a través de un subcontrato con America's Health Insurance Plans (AHIP) bajo el contrato 200-2002-00732 del Centro para el Control y la Pre-



Autor y año (Ref)	Título	País	Objetivo	Tipo de estudio	Metodología de causali- dad	Resumen de metodo- logía	Requisitos para evaluación de causalidad	Fuente de fi- nanciamiento del estudio
Wu 2019 (62)	Deaths reported to national surveillance for adverse events following immunization in China, 2010–2015	China	Para comprender las características epidemiológicas, las causas de muerte y riesgo de muerte después de la vacunación en China, revisaron y analizaron informes de muertes después de la inmunización de 2010 a 2015.	Estudio descriptivo	OMS	relacionado. La definición de cada uno de ellos presenta una descripción más detallada en los criterios modificados	El comité evaluador incluye expertos en medicina clínica, epidemiología, prácticas de laboratorio, farmacia, vacunas, regulación de vacunas y campos relacionados, según sea necesario.	vención de Enfermedades (CDC)  Patrocinado por el Programa Nacional de Inmunización, Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades, China.
Govermment of Canada (63)	Adverse events following immunization: Canadian Immunization Guide	Canadá	Guía descriptiva sobre ESAVI: definiciones, quien y cuando reportar investigación y manejo de un ESAVI y evaluación de causalidad		OMS			Documento publicado en la página del gobierno de Canadá.





Autor y año (Ref)	Título	País	Objetivo	Tipo de estudio	Metodología de causalidad	Resumen de metodología	Requisitos para evaluación de causalidad	Fuente de financiamiento del estudio
Cruz 2018 (64)	Vigilancia de los eventos adversos atribuidos a la inmunización	Cuba	Realizar una revisión del tema con el propósito de identificar si los beneficios de la inmunización son mayores que sus riesgos, lo que contribuirá a disminuir el impacto de los grupos anti vacunas y mantener los logros alcanzados con esta medida preventiva en la eliminación y el control de enfermedades transmisibles.	Revisión bibliográfica descriptiva	OMS	Describen de manera resumida algunos componentes de la metodología de la OMS		Sin información
OMS 2018 (15)	Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification second edition, 2019 update.		Guía para un proceso de evaluación de causalidad global sistemático y estandarizado para eventos adversos graves individuales después de la vacunación (AEFI). Está destinado a ser utilizado por el personal a nivel nacional (como los miembros de los comités nacionales de AEFI) y a nivel subnacional, así como por los directores de programas de inmunización y otros.	Documento tipo informe	OMS	<p>Paso 1: Elegibilidad. Determinar si el caso AEFI satisface los criterios mínimos para la evaluación de causalidad.</p> <p>Paso 2: Lista de verificación. Revisar sistemáticamente la información relevante y disponible para abordar los posibles aspectos causales del AEFI.</p> <p>Paso 3: Algoritmo. Obtener una tendencia en cuanto a la causalidad con la información recopilada en la lista de verificación.</p> <p>Paso 4: Clasificación.</p>		Documento de la OMS



Autor y año (Ref)	Título	País	Objetivo	Tipo de estudio	Metodología de causali- dad	Resumen de metodo- logía	Requisitos para evaluación de causalidad	Fuente de fi- nanciamiento del estudio
Andrus et al - PAHO 2006 (20)	Recent Advances in Immunization, Second Edition. Chapter: Vac- cination Safety	Estados Unidos	El capítulo 4 del libro aborda el tema de seguridad de las va- cunas donde pre- senta algunas defini- ciones respecto al tema	Libro	No mencionan nombre de la metodología	Categorizar la asocia- ción del AEFI a la va- cuna o vacunación en base a la tendencia de- terminada en el algo- ritmo.		
						Consideran que los eventos que ameritan investigación son: i) Eventos severos: aquellos que requieren hospitalización, son po- tencialmente mortales, causan discapacidad o tienen resultados fata- les, ii) Eventos que ocurren en grupos, iii) Eventos relacionados con el programa (erro- res programáticos), iv) Rumores que pue- den socavar grave- mente la confianza del público atendido. Presentan un algo- ritmo para facilitar la evaluación de los EXAVI presentados en grupos de personas (clusters o conglomer- dos). La clasificación final la		Documento de la Pan American Health Organiza- tion



Autor y año (Ref)	Título	País	Objetivo	Tipo de estudio	Metodología de causalidad	Resumen de metodología	Requisitos para evaluación de causalidad	Fuente de financiamiento del estudio
						definen en tres grupos: 1) No relacionada con la vacunación, 2) relacionada con la vacunación (contempla: errores programáticos o relacionado con la vacunación en sí), 3) investigación inconclusa.		
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS – CECMED (65)	Resolución 127/08 - "Directrices para la Investigación de los Eventos Adversos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI)"	Cuba	"Directrices para la Investigación de los Eventos Adversos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI)"	Resolución	Plantea el mismo algoritmo publicado por Andrus et al 2006 y sus definiciones se basan en documentos de la OMS			Documento del órgano oficial regulatorio de Cuba
Abd 2019 (66)	Assessment of Causality, Severity and Seriousness of Adverse Event Following Immunization in Iraq: A Retrospective Study Based on Iraqi	Irak	Medir la distribución, porcentaje y frecuencia de reacciones adversas relacionadas con la administración de vacunas en Irak y evaluar la causalidad y la gravedad de estas reacciones adversas.	Estudio descriptivo	OMS	Usa el Algoritmo de evaluación de la causalidad de la Organización Mundial de la Salud para eventos adversos siguientes inmunización	Categoriza los ESAVI O AEFI según la clasificación de órganos y sistemas (SOC), que es la categoría principal a la que pertenece AEFI, según el diccionario médico de drogas Regulatorio de asuntos (MedDRA) . Para evaluar la gravedad de los	Sin información



Autor y año (Ref)	Título	País	Objetivo	Tipo de estudio	Metodología de causali- dad	Resumen de metodo- logía	Requisitos para evaluación de causalidad	Fuente de fi- nanciamiento del estudio
							eventos adver- sos usa los crite- rios modificados de Hartwig y Sei- gel, que los cla- sifica en leve, moderada y se- vera distribuidos en 7 niveles. Los resultados se elegían según la OMS: fatal, no recuperado / no resuelto, recupe- rado / resuelto, recuperado / re- cuperado con secuelas, en re- cuperación / re- solución y des- conocidas. Los mismos criterios de gravedad se utilizan en el re- porte individual de caso (Indivi- dual Case Safety Report ICSR)ICSR Ira- quí por Uppsala monitoring cen- ter (UMC) y Vigi- Base: The WHO international ICSR database.	



Autor y año (Ref)	Título	País	Objetivo	Tipo de estudio	Metodología de causali- dad	Resumen de metodo- logía	Requisitos para evaluación de causalidad	Fuente de fi- nanciamiento del estudio
Juan David Sar- miento, Fabio Vi- llada, Julio Cesar Orrego, Jose Luis Franco, Claudia M. Truji- llo-Vargas. 2016 (67)	Adverse events follo- wing immunization in patients with primary immunodeficiencies	Colombia	El objetivo de este estudio es describir el AEFI en una cohorte de pacientes con en- fermedades de inmu- nodeficiencia prima- ria.	Corte transversal	OMS		Usdo el Algo- ritmo de evalua- ción de la causa- lidad de la Orga- nización Mundial de la Salud para eventos adver- sos siguientes inmunización	
Collet 2000 (17)	Monitoring signals for vaccine safety: the as- sessment of individual adverse event reports by an expert advisory committee	Canada	Describir los métodos de evaluación de causalidad eventos adversos asociados a vacunación desarro- llado por el Comité Asesor sobre Causa- lidad Evaluación (ACCA) en Canada.	Estudio descriptivo	Uso de instru- mento de eva- luación estan- dardizado co- nocado como el formulario de evaluación de causalidad desarrollado por comité de asesores ex- pertos.	Seguir secciones del formulario, que inclu- yen los criterios bási- cos de causalidad, como la plausibilidad biológica, el tiempo transcurrido entre la administración de la vacuna y el inicio del evento adverso, y si otros factores(medica- mentos, sustancias químicas o enfermeda- des subyacentes) po- drían explicar los sínto-	Casos más gra- ves de reaccio- nes adversas notificadas para evaluar la segu- ridad en curso de las vacunas en Canadá. La revisión puede detenerse si el comité considera que hay un error de codificación tal que la reac- ción que se des-	Sin información



Autor y año (Ref)	Título	País	Objetivo	Tipo de estudio	Metodología de causali- dad	Resumen de metodo- logía	Requisitos para evaluación de causalidad	Fuente de fi- nanciamiento del estudio
						<p>mas adversos. El formulario concluye con una evaluación consensuada de la causalidad, un comentario sobre la evaluación, este contiene 7 secciones: La sección 1 se refiere al motivo de la notificación y si el comité estuvo de acuerdo tanto con el diagnóstico que se hizo y la declaración de gravedad, la sesión 2 tiene 10 preguntas que permiten registrar varios factores importantes que ayuden a relacionar o no la vacunación con el evento adverso, como otras exposiciones o estados de salud del caso. La sección 3 se refiere a la evaluación de la causalidad. Las definiciones utilizadas para las diferentes clases de probabilidad son los criterios de evaluación de causalidad utilizados por la OMS. La sección 4 permite un breve resumen del caso. La sec-</p>	<p>cribe ya no cumple con los criterios de gravedad para revisión, o si no hay datos suficientes para realizar una evaluación adecuada.</p>	



Autor y año (Ref)	Título	País	Objetivo	Tipo de estudio	Metodología de causalidad	Resumen de metodología	Requisitos para evaluación de causalidad	Fuente de financiamiento del estudio
Chapman 2008 (21)	A Process for Sentinel Case Review to Assess Causal Relationships between Smallpox Vaccination and Adverse Outcomes, 2003–2004	EEUU	Descripción del proceso de revisión retrospectiva de un caso índice (muertes por vacuna de viruela) y otros eventos centinela identificados después de la vacunación contra la viruela realizado entre diciembre de 2002 y junio de 2004 con una metodología diseñada en el CDC.	Estudio descriptivo	Uso de instrumento diseñado	cción 5 permite recomendaciones para aprobar la entrega de inmunizaciones. La sección 6 considera si el caso podría ser útil para fines educativos. La sección 7 considera si el caso podría ser útil para la publicar.	Se revisaron los casos de muertes no revisadas previamente, los síndromes caracterizados por dolor de pecho, disnea y fiebre; y casos miocardiopatía dilatada (MCD).	Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos; Departamento de Defensa de Estados Unidos.
Deeks 2005 (68)	Serious Adverse Events Associated with Bacille Calmette-Guérin Vaccine in Canada	Canadá	Describir eventos adversos asociados a aplicación de vacuna de BCG entre 1993 y 2002 en Canadá verificando causalidad con metodología de OMS	Estudio descriptivo	OMS		Todos los eventos asociados con la vacuna BCG ocurridos entre 1987 y septiembre de 2002 en Canadá	Apoyado por la Agencia de Salud Pública de Canadá



Autor y año (Ref)	Título	País	Objetivo	Tipo de estudio	Metodología de causalidad	Resumen de metodología	Requisitos para evaluación de causalidad	Fuente de financiamiento del estudio
Deoja 2018 (69)	Safety surveillance and causality assessment of adverse event following immunization in children - A vaccine vigilance study	India	fue analizar el patrón de AEFI en niños de la población de Puducherry y para detectar cualquier AEFI nuevo y raro y se analizó la causalidad del AEFI individual utilizando el algoritmo de Halsey y col.	Estudio descriptivo	algoritmo de Halsey y col. (Halsey NA, Edwards KM, Dekker CL, Klein NP, Baxter R, Larussa P, et al. Algorithm to assess causality after individual adverse events following immunizations. Vaccine 2012;30:5791-8.)	Usa un formulario que lo clasifica como Asociación causal consistente con la inmunización. • Indeterminado. • Asociación causal inconsistente con la inmunización( Halsey NA, Edwards KM, Dekker CL, Klein NP, Baxter R, Larussa P, et al. Algorithm to assess causality after individual adverse events following immunizations. Vaccine 2012;30:5791-8.	se recogió del servicio de consulta externa pediátrica del instituto investigador todos los reportes de Evento adverso reportados entre el mes de agosto y septiembre de 2016 y analizados para evaluación de causalidad.	Indian Council of Medical Research
MacDonald 2020 (26)	Lessons on causality assessment and communications from the 2019 South-East Asia Regional (SEAR) workshop on inter-country expert review of selected Adverse Events Following Immunization (AEFI) cases	Bangladesh, Bhutan, DPR Korea, India, Indonesia, Maldives, Myanmar, Nepal, Sri Lanka, Tailandia, Timor Este.	Realizar un workshop con el objetivo de fortalecer la capacidad de seguridad de las vacunas a nivel nacional y del país. Entre los objetivos específicos se incluyó mejorar la calidad de los datos AEFI revisando los formatos de reporte practicando el uso de la herramienta de evaluación de causalidad de la OMS.	Estudio descriptivo: presenta los resultados de un workshop realizado en el 2019	OMS		Sugieren revisar los formatos de reporte para incluir las variables clave usadas por la OMS.	Oficina SEAR de la OMS para el Desarrollo del Sistema de Salud con el apoyo logístico de la oficina de la OMS en Indonesia.





Autor y año (Ref)	Título	País	Objetivo	Tipo de estudio	Metodología de causalidad	Resumen de metodología	Requisitos para evaluación de causalidad	Fuente de financiamiento del estudio
MacDonald 2015 (70)	Strengthening of causality assessment of adverse events following immunization in the WHO South East Asia and Western Pacific regions: Lessons from the 2014 SEAR inter-country workshop	Bangladesh, Bhutan, DPR Korea, India, Indonesia, Maldives, Myanmar, Nepal, Sri Lanka, Tailandia, Timor Este.	Compartir las experiencias con AEFI, aprender sobre la evaluación de causalidad con la metodología de la OMS y discutir sobre esta metodología (aclaración de conceptos y definiciones, como las de Brighton y CIOMS, cómo una vacuna puede causar la muerte, etc).	Estudio descriptivo: presenta los resultados de un workshop realizado en el 2014	OMS			Sin información
MacDonald 2017 (71)	Canada's eight-component vaccine safety system: A primer for health care workers	Canadá	Actualizar los ocho componentes del sistema de seguridad de la vacunación de Canadá, entre los cuales está la evaluación de causalidad.	Punto de práctica	OMS			Sin información
Oosterhuis 2018 (19)	A tailor-made approach for causality assessment for ADR reports on drugs and vaccines	Holanda	Evaluar la validez y confiabilidad de la herramienta de documentación de causalidad (CausDoc) para reportes de eventos adversos en medicamentos y vacunas.	Estudio de pruebas diagnósticas (usaron como estándar de referencia la OMS).	CausDoc	Consta de nueve preguntas relacionadas con causalidad extrínseca (obligatorias) e intrínseca (en las que el evaluador decide si la información está o no disponible); las primeras tres son extrínsecas, las demás intrínsecas: 1. ¿Existe información	Disponibilidad de información para responder a cada una de las preguntas orientadoras	Ninguno



Autor y año (Ref)	Título	País	Objetivo	Tipo de estudio	Metodología de causali- dad	Resumen de metodo- logía	Requisitos para evaluación de causalidad	Fuente de fi- nanciamiento del estudio
						<p>previa sobre esta asociación en la literatura o en el resumen de características del producto?</p> <p>2. ¿Existe una relación/mecanismo plausible de esta reacción con este (similar) medicamento (incluido el dispositivo)?</p> <p>3. ¿Existe una incidencia base (background) de este evento en general en este grupo (edad, género)?</p> <p>4. ¿Existe una latencia plausible entre la administración y del medicamento y la reacción?</p> <p>5. ¿La reacción adversa reversible mejoró después de un intervalo de tiempo (plausible) después de la discontinuación del medicamento o después de una sola administración?</p> <p>6. ¿Reapareció la reacción adversa cuando el medicamento fue re-administrado o apareció una reacción adversa similar en el pasado después que el</p>		



Autor y año (Ref)	Título	País	Objetivo	Tipo de estudio	Metodología de causali- dad	Resumen de metodo- logía	Requisitos para evaluación de causalidad	Fuente de fi- nanciamiento del estudio
						<p>medicamento fue admi- nistrado?</p> <p>7. ¿La reacción fue más severa cuando la dosis incrementó o me- nos severa cuando dis- minuyó?</p> <p>8. ¿El paciente tuvo una reacción similar la un medicamento simi- lar en alguna exposi- ción previa?</p> <p>9. ¿Existen en este pa- ciente causas alternati- vas conocidas que por sí mismas podrían ha- ber causado la reac- ción (por ejemplo, en- fermedad, medicamen- tos concomitantes?</p> <p>El algoritmo propor- ciona el puntaje que se debe dar a cada pre- gunta.</p> <p>Luego se obtiene un puntaje global en térmi- nos de 100%: &lt;= a 30% es poco probable; 31 a 70% es posible; 71 a 90% es probable y &gt;90% es certeza.</p> <p>Si alguna otra informa- ción relevante no está presente en alguna de las preguntas puede tenerse en cuenta por</p>		



Autor y año (Ref)	Título	País	Objetivo	Tipo de estudio	Metodología de causalidad	Resumen de metodología	Requisitos para evaluación de causalidad	Fuente de financiamiento del estudio
						medio de un ajuste manual en el paso final de la evaluación ( es decir, se puede ajustar a una categoría más alta o más baja) que debe justificarse. El artículo hace referencia a un material suplementario electrónico con las instrucciones de uso.		
Pellegrino 2014 (72)	The epidemiological profile of ASIA syndrome after HPV vaccination: an evaluation based on the Vaccine Adverse Event Reporting Systems	USA	Describir características epidemiológicas y clínicas del síndrome de ASIA a partir de la base VAERS (la cual registra información posterior a la vacunación VPH).	Estudio descriptivo	OMS modificada para esta base (ver referencia 15)			Apoyado por subvenciones de la Agencia Italiana de Medicamentos (Agenzia Italiana del Farmaco) y el Ministerio de Salud (Ricerca Corrente 2014)
Puliyel 2018 (33)	Revised World Health Organization (WHO)'s causality assessment of adverse events following immunization—a critique [version 2; referees: 2 approved]	India	Hacer una revisión de la evaluación de la causalidad de eventos adversos luego de la inmunización, de la OMS desde su propuesta inicial hasta la modificación del 2013.	Revisión narrativa	OMS	Muestra los criterios usados por la OMS hasta el 2013 y sus algoritmos.		Ninguno



Autor y año (Ref)	Título	País	Objetivo	Tipo de estudio	Metodología de causalidad	Resumen de metodo- logía	Requisitos para evaluación de causalidad	Fuente de fi- nanciamiento del estudio
A.M.Roperó-Álvarez. 2014 (6)	Events supposedly attributable to vaccination or immunization during pandemic influenza A (H1N1) vaccination campaigns in Latin America and the Caribbean	Estados Unidos	Describir ESAVI grave informado en Latinoamérica y el Caribe	Estudios descriptivo	OMS			Sin información
Melissa Rosenberga. 2009 (73)	Serious adverse events rarely reported after trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) in children 6–23 months of age	Estados Unidos	Consultar la base de datos VAERS para eventos adversos graves (SAE) un año antes y dos años después de las recomendaciones para la vacunación universal TIV en niños de 6 a 23 meses de edad y evaluar la probabilidad de una relación causal con la vacuna utilizando las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS).	Estudio descriptivo	OMS		-Cada ESAVI fue valorado por dos revisores independientes	Sin información
K Sanchayan. 2016 (74)	Safety of live attenuated Japanese encephalitis vaccine given at the age of 9 months in National Immunisation Programme of Sri Lanka	Sri Lanka	Describir el perfil de seguridad de la vacuna contra la encefalitis japonesa atenuada de dosis única (LJEV) SA-14-14-2 administrada a la edad de 9 meses en el programa nacional	Estudio descriptivo	OMS			Beca de investigación de la facultad de la Universidad de Jaffna, y beca de investigación para doctorado local de



Autor y año (Ref)	Título	País	Objetivo	Tipo de estudio	Metodología de causali- dad	Resumen de metodo- logía	Requisitos para evaluación de causalidad	Fuente de fi- nanciamiento del estudio
			de inmunización de Sri Lanka.					becas universita- rias. Comisión (UGC / ICD / RG 2012/02), Sri Lanka.

Fuente: elaboración propia de los autores



La salud  
es de todos

Minsalud



MINSALUD



[www.minsalud.gov.co](http://www.minsalud.gov.co)



Carrera 13 No. 32-76, piso 1  
Bogotá, D.C., Colombia



@MinSaludCol



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®



[www.iets.org.co](http://www.iets.org.co)



Carrera 49 a No. 91 - 91  
Bogotá, D.C., Colombia



(+571) 3770100



[contacto@iets.org.co](mailto:contacto@iets.org.co)



@ietscolombia



[ietscolombia](https://www.youtube.com/user/ietscolombia)



**Análisis parcial de productos Componente 1 del Contrato 9677-MECOV19-1009-2020, siguiendo lo establecido en el párrafo primero de la cláusula primera de dicho contrato, mediante la herramienta AMSTAR para revisiones sistemáticas.**

**¿La pregunta de investigación y los criterios de inclusión de la revisión incluyeron los componentes de la estructura PICO o de otra estructura específica según el objetivo?**

No. No incluyeron ni pregunta de investigación explícita ni su estructura PICO.

Respuesta IETS: se hizo el ajuste sugerido y se incluyó la pregunta de investigación en el apartado 3.1, tanto en versión narrativa como desglosada por elementos. Al tratarse de una pregunta enfocada en la identificación de métodos para la evaluación de la causalidad, se usó la estrategia SPIDER.

**¿Contiene un apartado indicando que los métodos de revisión fueron establecidos antes de la realización de la misma?**

No. Indicar en una parte de los métodos esto.

Respuesta IETS: se hizo el ajuste en el apartado 3 del documento, donde se explica que la metodología que se describe en dicho apartado corresponde a la establecida con anterioridad en el protocolo de la revisión desarrollado por el equipo metodológico. Se escribió este párrafo antes del punto 3.1.

**¿Se sustentan los diseños seleccionados para incluir en la revisión?**

No. Se recomienda en la parte de diseño sustentar el porqué de la amplitud del tipo de documentos considerados.

Respuesta IETS: se hizo el ajuste sugerido incluyendo en los criterios de elegibilidad explicando que dado el tipo de revisión (revisión de metodologías) y la extensión del tema a evaluar, se incluyeron artículos de investigación de cualquier diseño y otro tipo de documentos, con el fin de alcanzar el objetivo propuesto.

**¿Se utiliza una estrategia de búsqueda exhaustiva?**

Si. Se incluyen las bases recomendadas para revisiones sistemáticas, el uso de términos controlados y libres, así como fuentes adicionales, y una descripción detallada de las estrategias utilizadas en el Anexo 1.

**¿La selección de los estudios se realiza por duplicado?**

Si. Se sugiere incluir si se realizó un piloto para este paso.





**¿Se realiza la extracción por duplicado?**

Si. La revisión involucró tres investigadores de con revisión independiente de la información consignada en la herramienta de extracción, la cual además fue previamente pilotada.

**¿Se presenta un listado de estudios excluidos y se justifica la razón?**

Si. en el Anexo 4.

**¿Se describen los estudios incluidos en detalle adecuado?**

Si. Mediante los Anexos 3 y 5.

**¿Se utiliza una técnica adecuada de evaluación de riesgo de sesgos en los estudios incluidos?**

Si. Se utilizan diferentes herramientas disponibles según el tipo de estudio.

**¿Se reportan las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos?**

No. Se recomienda incluirlas en el Anexo 5

**Respuesta IETS: se incluyó información de financiamiento de los estudios incluidos en el anexo 5.**

**¿Se considera la evaluación de riesgo de sesgos de estudios individuales al interpretar o discutir los resultados de la revisión?**

Si. Se consideran las particularidades metodológicas de los documentos al presentar los resultados.

**¿Se presenta una explicación y se discute la heterogeneidad observada en los resultados?**

Si. Se tiene en consideración las diferencias observadas en los resultados y los estudios en la discusión.

**Si se realiza una síntesis cuantitativa, ¿Se lleva a cabo una adecuada indagación de los sesgos de publicación, y se discute su probable impacto en los resultados de la revisión?**

No aplica. Se realiza una síntesis narrativa de los resultados.

**¿Se menciona la fuente de financiamiento y fuentes de conflicto de interés para realizar la revisión?**



Si, los autores informan no tener conflicto de interés y su independencia editorial, y explícitamente se menciona que esta revisión es producto del Contrato No. 9677-MECOV19-1009-2020 por solicitud del Fondo de gestión del riesgo de desastres.

Se respondieron así mismo los comentarios incluidos en el cuerpo del documento:

Página	Observación	Tipo de comentario (de forma o fondo)	Ajuste (Si, No, No aplica)	Respuesta IETS
1	¿Eventos adversos? ¿ESAVI? Sugiero utilicen alguno de estos dos términos para que quede claro que es la determinación de causalidad de este tipo de eventos	Forma	Si	Se hizo el ajuste, se aclara que son eventos adversos relacionados con vacunas
12	Falta pregunta de investigación y estructura de la misma (PICO, PEO, SPIDER, etc)	Fondo	Si	Ae hizo el ajuste sugerido y se incluyó la pregunta de investigación en el apartado 3.1
12	Indicar aquí que dada la amplitud del tema de investigación se incluirá esa variedad de documentos y estudios	Fondo	Si	Se ajustó la información indicando que dado el tipo de revisión (revisión de metodologías) y la extensión del tema a evaluar, se incluyeron artículos de investigación de cualquier diseño y otro tipo de documentos, con el fin de alcanzar el objetivo propuesto
12	Método	Forma	Si	Se ajusta palabra